

Aus der Klinik  
Für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde  
Klinikdirektor: Univ.- Prof. Dr. med. Boris A. Stuck  
Des Fachbereiches Medizin der Philipps-Universität Marburg  
In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg  
GmbH, Standort Marburg

# **RETROSPEKTIVE ANALYSE DER DIAGNOSTIK UND THERAPIE VON KARZINOMEN DER NASENHAUPT- UND NASENNEBENHÖHLEN**

**DER JAHRE 2004-2015**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt  
von

**Lisa Katharina Nachtsheim**

**aus Bonn**

**Marburg 2020**

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am 16.12.2020

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekan i.V. der Prodekan Prof. Dr. Müller

Referentin: Prof. Dr. S. Wiegand

1. Korreferent: Prof. Dr. U. Kaiser

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....

Abkürzungsverzeichnis.....

<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1. <b>Plattenepithelkarzinome.....</b>	<b>3</b>
1.2. <b>Adenokarzinome .....</b>	<b>6</b>
1.3. <b>Sinunasale undifferenzierte Karzinome (SNUC) .....</b>	<b>8</b>
1.4. <b>Chirurgische Therapie von Karzinomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen</b>	<b>9</b>
1.5. <b>Strahlentherapie.....</b>	<b>12</b>
1.6. <b>Chemotherapie und Immuntherapie.....</b>	<b>15</b>
1.7. <b>Therapie des SNUC.....</b>	<b>19</b>
<b>2 Methoden.....</b>	<b>21</b>
2.1 <b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>21</b>
2.2 <b>Datenerhebung .....</b>	<b>21</b>
2.2.1 <b>Untersuchte Parameter .....</b>	<b>22</b>
2.3 <b>Statistik und Auswertung .....</b>	<b>22</b>
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>24</b>
<b>3.1 Gesamtpatientenkollektiv: Allgemeine Auswertung .....</b>	<b>24</b>
3.1.1 <b>Risikofaktoren.....</b>	<b>25</b>
3.1.2 <b>Nebenerkrankungen .....</b>	<b>26</b>
3.1.3 <b>Lokalisationen.....</b>	<b>26</b>
<b>3.2 Plattenepithelkarzinome .....</b>	<b>28</b>
3.2.1 <b>Risikofaktoren.....</b>	<b>28</b>
3.2.2 <b>Symptome .....</b>	<b>29</b>
3.2.3 <b>Diagnostische bildgebende Verfahren .....</b>	<b>29</b>
3.2.4 <b>Lokalisation .....</b>	<b>31</b>
3.2.5 <b>Grading und TNM-Stadien .....</b>	<b>32</b>
3.2.7 <b>Therapien .....</b>	<b>34</b>
3.2.8 <b>Outcome und Metastasen .....</b>	<b>38</b>
<b>3.3. Adenokarzinome .....</b>	<b>45</b>
3.3.1 <b>Risikofaktoren.....</b>	<b>45</b>
3.3.2 <b>Symptome .....</b>	<b>45</b>
3.3.3 <b>Diagnostische bildgebende Verfahren .....</b>	<b>46</b>
3.3.4 <b>Lokalisation .....</b>	<b>47</b>
3.3.5. <b>Grading und TNM-Stadien .....</b>	<b>48</b>

3.3.6 Therapien .....	49
3.3.7 Outcome und Metastasen .....	51
3.4 SNUC .....	55
<b>Diskussion .....</b>	<b>57</b>
<b>4.1 Gesamtpatientenkollektiv .....</b>	<b>57</b>
4.1.1 Risikofaktoren .....	58
4.1.2 Nebenerkrankungen .....	59
4.1.3 Lokalisation .....	60
<b>4.2 Plattenepithelkarzinome .....</b>	<b>61</b>
4.2.1 Risikofaktoren .....	61
4.2.2 Symptome .....	62
4.2.3 Diagnostische bildgebende Verfahren .....	63
4.2.4 Lokalisation .....	65
4.2.5 Grading und TNM-Stadien .....	66
4.2.6 Therapien .....	67
4.2.7 Outcome und Metastasen .....	71
<b>4.3 Adenokarzinome .....</b>	<b>74</b>
4.3.1. Risikofaktoren .....	75
4.3.2 Symptome .....	75
4.3.3 Diagnostische bildgebende Verfahren .....	75
4.3.4 Lokalisation .....	77
4.3.5 Grading und TNM-Stadien .....	77
4.3.6 Therapien .....	78
4.3.7 Outcome und Metastasen .....	82
<b>4.4 SNUC .....</b>	<b>84</b>
<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>89</b>
<b>Summary .....</b>	<b>91</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>93</b>
<b>Verzeichnis der akademischen Lehrer .....</b>	<b>103</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>104</b>

## **Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: UICC-Klassifikation des T-Status von Karzinomen der Kieferhöhle.....	5
Tabelle 2: 2017 UICC-Klassifikation des T-Status von Karzinomen der Nasenhöhle und Siebbeinzellen .....	5
Tabelle 3: 2017 UICC-Klassifikation des klinischen N-Status für Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlentumoren .....	6
Tabelle 4: Mittlere Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidiv-Plattenepithelkarzinoms.....	44
Tabelle 5: Mittlere Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidiv-Adenokarzinoms .....	54
Abbildung 1: Verteilung der Tumorentitäten des Gesamtpatientenkollektivs.....	24
Abbildung 2: Jahresverteilung der Erstdiagnosen.....	25
Abbildung 3: Nebenerkrankungen Gesamtpatientenkollektiv .....	26
Abbildung 4: Häufigkeit der Tumorlokalisationen insgesamt für Karzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen .....	27
Abbildung 5: Jahresverteilung Erstdiagnose Plattenepithelkarzinom.....	28
Abbildung 6: Symptome bei Erstdiagnose Plattenepithelkarzinom.....	29
Abbildung 7: Diagnostische bildgebende Verfahren bei Erstdiagnose eines Plattenepithelkarzinoms .....	30
Abbildung 8: Diagnostische bildgebende Verfahren im weiteren Krankheitsverlauf .....	31
Abbildung 9: Lokalisation der Plattenepithelkarzinome.....	32
Abbildung 10: T-Stadien der Plattenepithelkarzinome der Kieferhöhle.....	33
Abbildung 11: T-Stadien der Plattenepithelkarzinome der Nasenhaupthöhle und Siebbeinzellen .....	33
Abbildung 12: TNM-Stadien bei Erstdiagnose eines Plattenepithelkarzinoms der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen .....	34

Abbildung 13: Therapien der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Nasenhaupthöhle .....	36
Abbildung 14: Therapien von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Nasennebenhöhlen .....	37
Abbildung 15: Metastasierung der Tumoren der Nasenhaupthöhle bei Erstdiagnose .....	39
Abbildung 16: Metastasierung der Tumoren der Nasennebenhöhlen bei Erstdiagnose .....	39
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für rezidivfreies Überleben von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhle. Berücksichtigt wurden nur 33 Patienten bei denen nach initialer Therapie Tumorfreiheit vorlag. ....	41
Abbildung 18: Metastasierung und Rezidive der Plattenepithelkarzinome der Nasenhaupthöhle im Verlauf.....	43
Abbildung 19: Metastasierung und Rezidive der Plattenepithelkarzinome der Nasennebenhöhle im Verlauf.....	44
Abbildung 20: Symptome bei Erstdiagnose Adenokarzinom .....	46
Abbildung 21: Bildgebende diagnostische Verfahren bei Erstdiagnose eines Adenokarzinoms.....	47
Abbildung 22: Bildgebende diagnostische Verfahren im weiteren Krankheitsverlauf.....	47
Abbildung 23: Tumorlokalisation der Adenokarzinome .....	48
Abbildung 24: TNM-Stadien bei Erstdiagnose eines Adenokarzinoms .....	49
Abbildung 25: Therapien der Adenokarzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen.	50
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für rezidivfreies Überleben von Patienten mit einem Adenokarzinom der Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhle.. .....	52
Abbildung 27: Rezidive und Metastasen der Adenokarzinome der Nasennebenhöhlen....	54

## **Abkürzungsverzeichnis**

Abb.: Abbildung

BGS98: Bundesgesundheitssurvey 1998

BkV: Berufskrankheiten-Verordnung

Bzw.: Beziehungsweise

CT: Computertomographie

CPS: Combined positive score

DNA: Desoxyribonukleinsäure

DVT: Digitale Volumetomographie

EMA: European Medicines Agency

FDA: Federal Drug Administration

GHD: Gesamtherddosis

Gy: Grey

HPV: humane Papillomaviren

IMRT: Intensitätsmodulierte Strahlentherapie

kg: Kilogramm

KOF: Körperoberfläche

m<sup>2</sup>: Quadratmeter

mg: Milligramm

MKG: Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie

MRT: Magnetresonanztomographie

NCCN: National Comprehensive Cancer Network®

NHH: Nasenhaupthöhle

NNH: Nasennebenhöhlen

o.g.: oben genannt

PD-1: Programmed cell death receptor 1

PD-L1: Programmed cell death ligand 1

PEC: Plattenepithelkarzinom

PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie-CT

py: Pack years

RT: Radiotherapie

RCT: Radiochemotherapie

SNUC: Sinunasale undifferenzierte Karzinome

Tab.: Tabelle

TPS: Tumor proportion score

UICC: Union Internationale Contre Cancer

Vgl.: Vergleiche

z.B.: Zum Beispiel



## 1 Einleitung

Karzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen sind selten. Sie repräsentieren knapp 0,3 % aller malignen Neoplasien und 3 % aller Kopf-Hals-Tumore [Ansa et al. 2013, Dulguerov et al. 2001, Llorente et al. 2014, Turner et al. 2012]. Die Inzidenz ist in den letzten Jahren weltweit relativ stabil geblieben - mit ca. 0,5-1/100.000 Männern und 0,2-0,5/100.000 Frauen. Die Mortalität hat in den letzten Jahren abgenommen und liegt bei ungefähr der Hälfte der Inzidenz [Youlden et al. 2013]. Aufgrund der geringen Fallzahlen, der unterschiedlichen Histologie und dem Mangel an Expertise bedingt durch die geringen Patientenzahlen<sup>1</sup> gibt es nur wenige Studien zu therapeutischen Strategien, insbesondere zu Karzinomen der Nasennebenhöhlen. Es mangelt speziell an prospektiven, randomisierten Studien mit repräsentativen Fallzahlen [Bossi et al. 2015, Cantù et al. 2008, Llorente et al. 2014, Patel et al. 2014, Turner et al. 2012]. Hinzu kommt, dass Tumore der Nasennebenhöhlen häufig erst in einem bereits fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden. Zum einen, weil sie sich in den luftgefüllten sinunasalen Räumen relativ lange symptomlos ausbreiten können, und zum anderen, wegen der sehr unspezifischen Symptome, wie Epistaxis, Nasenatmungsbehinderung (oft einseitig), Rhinorrhoe, Schmerzen und vermindertem Geruchssinn. Diese sind oftmals schwer von vergleichsweise häufigeren und harmloseren Erkrankungen, wie z.B. einer chronischen Sinusitis, zu unterscheiden. Je nach Ursprungslokalisation und Ausbreitung der Karzinome kann es im Verlauf auch zu Beschwerden wie Diplopie, Visusminderung und Cephalgie kommen [Bossi et al. 2015, Dulguerov et al. 2001, Hosemann et al. 2002, Llorente et al. 2014]. Tumore der äußeren Nase werden im Vergleich zu Tumoren der Nasennebenhöhlen aufgrund ihrer auffälligen anatomischen Lage in der Mitte des Gesichts oft früher erkannt. Die Lokalisation der sinunasalen Karzinome hat prognostische Relevanz. Tumore des Sinus sphenoidalis haben hierbei eine niedrigere Mortalität als Tumore des Sinus frontalis oder Sinus maxillaris [Youlden et al. 2013]. Da Karzinome der Nasennebenhöhlen relativ lange symptomlos wachsen können, und auch mittels anteriorer Rhinoskopie und Endoskopie nicht eindeutig beurteilbar sind, sind diagnostische bildgebende Verfahren unverzichtbar. Nur hierdurch können die Ausbreitung und eine eventuelle Infiltration, und damit auch die Operabilität, beurteilt werden. Da die Prognose deutlich von einer

---

<sup>1</sup> Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde in der vorliegenden Arbeit verallgemeinernd das generische Maskulinum verwendet. Es schließt alle Geschlechter mit ein.

frühen Diagnosestellung begünstigt wird, ist eine möglichst genaue Unterscheidung zwischen Karzinomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen und beispielsweise einem entzündlichen Geschehen von enormer Bedeutung [Das et al. 2005]. Zwar können bildgebende Verfahren keinen eindeutigen Hinweis auf die genaue Entität eines Tumors geben, aber die Planung einer chirurgischen Therapie ist ohne genaue Kenntnis der Tumorausdehnung und patientenspezifischen anatomischen Gegebenheiten nicht möglich. Zudem können radiologische Befunde, wie z.B. knöcherne Destruktionen, eindeutig einseitige Tumore oder invasives Wachstum, erste Hinweise auf das Vorliegen eines malignen Tumors geben. Die Computertomographie (CT) kann hier zum Ausschluss und zur Darstellung möglicher knöcherner Destruktionen genutzt werden. Eine Magnetresonanztomographie (MRT) bietet den Vorteil einer besseren Beurteilung von Weichgewebe und eignet sich damit auch gut für postoperative Kontrollen. Zudem sind diagnostische bildgebende Verfahren für das Staging der Patienten unumgänglich [Bossi et al. 2016, Das et al. 2005, Llorente et al. 2014]. Der Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei Erstdiagnose ist noch nicht vollständig geklärt; sie kann aber bei der Abklärung von suspekten Metastasen und Rezidiven hilfreich sein [Llorente et al. 2014]. Die ungünstige anatomische Lage mit Nähe zu Auge, zentralem Nervensystem, Hirnnerven und A. carotis interna erschwert in vielen Fällen eine vollständige Resektion und verkompliziert die Operationsmöglichkeiten [Baier et al. 2005, Dulguerov et al. 2001, Patel et al. 2014]. Aus eben diesen Gründen sind diese Tumore trotz Fortschritten in den therapeutischen Möglichkeiten mit einer schlechten Prognose assoziiert [Patel et al. 2014, Allen et al. 2008, Turner et al. 2012]. Über viele Jahre waren Operationen von Tumoren der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen mit hohen Rezidiv- und Komplikationsraten verbunden, was insbesondere durch die erschwerte Visualisierung über die Operationszugänge bedingt war, obwohl die erste therapeutische Resektion von Teilen des Os maxillare bereits 1829 beschrieben wurde [Syme 1829]. Eine komplette Tumorexzision als so genannte R0-Operation stellt in der Regel die beste Therapiemöglichkeit dar. Allerdings kann diese in vielen Fällen nicht bzw. nur mit hoher Morbidität erreicht werden, etwa wenn der Tumor bereits Strukturen wie Orbita, Hirn, Hirnnerven oder A. carotis interna infiltriert hat. Infolge der oft hohen Rezidivraten nach alleiniger Chirurgie wurde schon bald das Konzept auf multimodale Therapieansätze, hauptsächlich auf eine Kombination von Chirurgie und postoperativer Radiatio umgestellt [Hosemann et al. 2002, Schuknecht 1951]. Lymphknotenmetastasen

treten selten (ca. 2,3-5 %) bereits bei Erstdiagnose eines Karzinoms der Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhle auf. Wenn jedoch klinisch der Verdacht auf cervikale Lymphknotenmetastasen besteht, ist die Behandlung dieser analog zum Primärtumor empfohlen, d.h. operative Entfernung im Sinne einer Neck dissection oder Ausweitung des Strahlenfeldes auf das cervikale Lymphabflussgebiet. Das Vorgehen bei einem klinischen N0-Befund wird jedoch kontrovers diskutiert. Ein klarer Vorteil einer elektiven Neck dissection auf das Gesamtüberleben konnte bislang noch nicht nachgewiesen werden. Auch Fernmetastasen liegen selten bereits bei Erstdiagnose eines Karzinoms der Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhle vor [Abu-Ghanem et al. 2015, Cantù et al. 2008]. In den vergangenen 30 Jahren haben sich mit den verbesserten operativen Techniken, modernisierten Verfahren der Strahlentherapie, wie der Hyperfraktionierung, der intensitätsmodulierten Strahlentherapie und der Protonentherapie, sowie letztendlich auch durch Einsatz von Chemotherapie, vielfältige Therapiemöglichkeiten ergeben [Bossi et al. 2015, Dulguerov et al. 2001]. Retrospektive Studien konnten ein verbessertes Outcome für Karzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen feststellen, wobei die Prognose in direktem Zusammenhang mit der lokalen Tumorkontrolle steht [Dulguerov et al. 2001]. Ein Therapieversagen ist insgesamt häufiger durch Lokalrezidive und Tumorresiduen bedingt als durch Fernmetastasen [Patel et al. 2014, Youlden et al. 2013]. Trotzdem ergab eine Analyse der vergangenen 30 Jahre in den USA, dass sich die Prognose und das Outcome nicht signifikant verbessert haben [Turner et al. 2012]. Es fällt auf, dass es, bedingt durch den Mangel an klinischen Studien, bisher keinen internationalen Konsens für Therapien, Prognose und Outcome gibt, weswegen retrospektive Analysen in den Vordergrund rücken. Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, das Patientengut der HNO-Klinik Marburg mit Karzinomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen hinsichtlich der Lokalisation der Tumore, ihrer Risikofaktoren, Metastasierung, Therapien und Outcome zu untersuchen.

### **1.1. Plattenepithelkarzinome**

Plattenepithelkarzinome bilden den größten Anteil der Tumore der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen, wobei der Prozentsatz in der Literatur mit einem Anteil von 50-80 % aller sinonasalen Karzinome angegeben wird [Dulguerov et al. 2001, Patel et al. 2014, Harbo et al. 1997, Llorente et al. 2014, Turner et al. 2012]. Als häufigste Lokalisation der Plattenepithelkarzinome der Nasennebenhöhlen wird der Sinus

maxillaris beschrieben, gefolgt von Sinus ethmoidalis und sphenoidalis. Männer erkranken häufiger und in höherem Alter als Frauen, und es wird ein moderater aber statistisch nicht relevanter Rückgang der Inzidenz (USA) beschrieben [Ansa et al. 2013]. Genaue Daten zur Inzidenz in Deutschland liegen nicht vor. Das geschätzte krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben liegt bei ca. 52,3 % [Kiliç et al. 2018]. Für Tumore der Nasenhaupt- sowie der Nasennebenhöhlen sind chronische Entzündungen, Röntgenstrahlen, Arsen, Nickel, Chrom, Textilstäube, Immunsuppression und Rauchen als ursächlich anzusehen. Eine Assoziation mit onkogenen humanen Papillomaviren ist nicht auszuschließen [Breuninger et al. 2013, Böcker et al. 2004]. Berufsbedingte Plattenepithelkarzinome sind nicht häufig, können aber besonders auf Grund von Chrom- und Nিকেlexposition auftreten und sind daher als Berufskrankheit (BkV Nr. 1103, 4109) anerkannt [Hosemann et al. 2002]. Chrom wird beispielsweise bei der Legierung von Stahl, in der Galvanik und als Inhaltsstoff von Farbstoffen, Pigmenten und Gerbstoffen verwendet. Dadurch sind einige Berufsgruppen, wie Schweißer und Schleifer, gefährdet. Nickel wird ebenfalls in der Galvanik und in Legierungen verwendet, weswegen auch hier Schweißer, Schleifer aber auch andere metallbearbeitende Berufe gefährdet sind [Baur 2013]. Plattenepithelkarzinome sind maligne Tumore, die lokal destruierend wachsen und sich über zelluläre Atypien und Metaplasien in der Epidermis entwickeln. Plattenepithelkarzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen metastasieren selten (in ca. 5 % der Fälle), wobei diese Metastasierung meistens lymphogen erfolgt. Die Primärtumore können sich durch weiche, leicht blutende und zerfallende Läsionen bemerkbar machen [Breuninger et al. 2013, Böcker et al. 2004]. Plattenepithelkarzinome werden anhand der Zellpolymorphien und Mitoseaktivitäten in die Grade gut differenziert, mäßig differenziert, schlecht differenziert und nicht differenziert eingeteilt [Klöppel et al. 2009]. Es konnte ein Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad und der Häufigkeit von Fernmetastasen gezeigt werden, jedoch keinerlei Zusammenhang zu Lymphknotenmetastasen [Anniko et al. 2010]. Die Einteilung von Plattenepithelkarzinomen erfolgt anhand von klinischen und bildgebenden Untersuchungen im Sinne der UICC-Klassifikation in das TNM-System [Tabelle 1-3]. Es liegt keine eigene Klassifikation für Karzinome des Sinus frontalis oder sphenoidalis vor [Brierley et al. 2017, Weber et al. 2010]. Aufgrund des geringen Wassergehalts von Plattenepithelkarzinomen stellen sich diese hypointens in der T2-Wichtung des MRT dar. Im Gegensatz dazu erscheint beispielsweise entzündliches Sekret homogen mit

peripherem randständigem Enhancement der Schleimhäute. Im CT ist bei ca. 80 % der Plattenepithelkarzinome eine knöcherne Arrosion festzustellen [Das et al. 2005].

Tabelle 1: UICC-Klassifikation des T-Status von Karzinomen der Kieferhöhle [Brierley et al. 2017]

T1	Tumor auf antrale Schleimhaut begrenzt ohne Arrosion oder Destruktion des Knochens
T2	Tumor mit Arrosion/Destruktion des Knochens (ausgenommen posteriore Wand) einschließl. Ausdehnung auf Hartgaumen u./o. mittleren Nasengang
T3	Infiltration einer/mehrerer der folgenden Strukturen: Knochen der dorsalen Kieferhöhlenwand, Subkutangewebe, Boden o. mediale Orbitawand, Fossa pterygoidea, Sinus ethmoidalis
T4a	Infiltration einer/mehrerer der folgenden Strukturen: Orbitainhalt, Wangenhaut, Processus pterygoideus, Fossa infratemporalis, Lamina cribrosa, Keilbeinhöhle, Stirnhöhle
T4b	Infiltration einer/mehrerer der folgenden Strukturen: Orbitaspitze, Dura, Gehirn, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven ausgenommen den maxillären Ast des N. trigeminus, Nasopharynx, Clivus

Tabelle 2: UICC-Klassifikation des T-Status von Karzinomen der Nasenhöhle und Siebbeinzellen [Brierley et al. 2017]

T1	Tumor auf einen Unterbezirk der Nasenhöhle o. Siebbeinzellen begrenzt, mit oder ohne Knochenarrosion
T2	Tumor auf zwei Unterbezirke eines Bezirks o. Ausbreitung auf einen Nachbarbezirk innerhalb des Nasenhöhlen-Siebbeinzellen-Areals, mit/ohne Arrosion des Knochens
T3	Tumor breitet sich in mediale Orbita o. den Orbitaboden aus oder in die Kieferhöhle, harten Gaumen oder Lamina cribrosa
T4a	Infiltration einer/mehrerer der folgenden Strukturen: Inhalt vordere Orbita, Haut von Nase/Wange, minimale Ausbreitung in vordere Schädelgrube, Proc. pterygoideus, Keilbeinhöhle o. Stirnhöhle
T4b	Infiltration einer/mehrerer der folgenden Strukturen: Orbitaspitze, Dura, Gehirn, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven ausgenommen den maxillären Ast des N. trigeminus, Nasopharynx, Clivus

Tabelle 3: UICC-Klassifikation des klinischen N-Status für Nasenhaupt- und Nasennebenhöhrentumoren [Brierley et al. 2017]

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionäre Lymphknotenmetastase
N1	Metastase(n) in solitärem Lymphknoten, 3cm oder weniger in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausdehnung
N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem* Lymphknoten, mehr als 3cm, aber nicht mehr als 6cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausdehnung
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen* Lymphknoten, keiner mehr als 6cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausdehnung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausdehnung
N3a	Metastase(n) in Lymphknoten >6cm, ohne extranodale Ausdehnung
N3b	Metastase in einzelnen oder multiplen Lymphknoten mit klinischer extranodaler Ausdehnung**
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

\*In der Mittellinie gelegene Lymphknoten gelten als ipsilateral

\*\*Hautinfiltration, Gewebsinfiltration mit Fixierung anliegender Muskel oder anderer anliegender Strukturen, klinische Zeichen einer Nervenbeteiligung

## 1.2. Adenokarzinome

Adenokarzinome sind mit einem Prozentsatz von 11-13 % der zweithäufigste maligne Tumor der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen [Dulguerov et al. 2001, Patel et al. 2014, Turner et al. 2012], wobei am häufigsten der Sinus ethmoidalis betroffen ist [Bimbi et al. 2004, Orvidas et al. 2005]. Die Inzidenz beträgt circa 0,26 bis 0,044 pro 100.000 Einwohner und hat sich in den vergangenen 40 Jahren nicht signifikant verändert. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 64-68 Jahren und das geschätzte krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben liegt bei ca. 62 % [Kiliç et al. 2018, Rampinelli et al. 2018]. Sie werden in die histopathologischen Gruppen der Adenokarzinome vom intestinalen Typ und vom nicht-intestinalen Typ eingeteilt [Barnes et al. 2005]. Die

histologischen und immunologischen Merkmale der Adenokarzinome vom intestinalen Typ ähneln denen eines kolorektalen Adenokarzinoms, so sind z.B. beide positiv für CK20, CDX-2, Villin und MUC2 [Rampinelli et al. 2018]. Es wird angenommen, dass sie sich durch eine intestinale Metaplasie aus dem respiratorischen Flimmerepithel der Nasenschleimhaut entwickeln, begünstigt durch chronisch entzündliche Prozesse [Klöppel et al. 2009, Llorente et al. 2014]. Als spezielle Risikofaktoren für die Entwicklung eines Adenokarzinoms wurden verschiedene Staubtypen, vor allem Hart- und Weichholzstäube sowie Lederstaub, aber auch die Exposition mit Formaldehyd in der Lederindustrie identifiziert. Es konnte eine Überexpression von TP53 bei Patienten mit Exposition zu Holzstäuben und einem Adenokarzinom sowohl in normaler Schleimhaut als auch in den Adenokarzinomen festgestellt werden. Dies legt die Vermutung nahe, dass Holzstäube als karzinogener Faktor wirken und die Tumorgenese in einem mehrstufigen Prozess eingeleitet wird, begünstigt durch die von den Stäuben ausgelöste chronische Entzündung [Rampinelli et al. 2018]. Aus diesem Grund sind Adenokarzinome bei Schreibern und Patienten aus anderen holzverarbeitenden Tätigkeitsfeldern als Berufskrankheit anerkannt (BkV Nr. 4203). Da es sich hierbei um Berufe handelt, die traditionell eher von Männern ausgeführt werden, ist es wenig verwunderlich, dass auch mehr Männer als Frauen von Adenokarzinomen der Nasennebenhöhlen betroffen sind [Bimbi et al. 2004, Das et. al 2005]. Allerdings treten 20 % dieser Tumore auch rein sporadisch auf, also ohne vorhergegangene Exposition gegenüber industriellen Stäuben [Klöppel et al. 2009]. Als arbeitsmedizinische Schutzmaßnahmen sind unter anderem das Arbeiten mit speziellen Abzügen und persönlichen Schutzmaßnahmen, wie z.B. das Tragen eines speziellen Mundschutzes, vorgesehen. Es wurden darüber hinaus zur Prävention arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen von den Berufsgenossenschaften eingeführt. Diese finden vor Aufnahme der Tätigkeit in exponierten Berufen und später in regelmäßigen Abständen statt, beginnend 60 Monate nach Arbeitsaufnahme [Strutz et al. 2010]. Interessant ist, dass es bei der Tumorgenese anscheinend nicht auf die Länge der Exposition mit oben genannten Stäuben ankommt. Auch nach relativ kurzer Exposition von wenigen Jahren und auch noch nach langer Latenzzeit können Adenokarzinome entstehen [Bimbi et al. 2004]. In der Bildgebung ist ein wichtiger Hinweis auf ein Adenokarzinom der Nasennebenhöhlen bereits die Lokalisation im Sinus ethmoidalis, da dies die häufigste Lokalisation darstellt. Im MRT hängt die Darstellung von der Ausprägung der Mucin-Produktion ab. So stellen sich Mucin-produzierende Adenokarzinome beispielsweise als

leicht hyperintense Raumforderung in der T2-Wichtung dar und solche mit einer geringen Mucin-Produktion als isointense bis hypointense Raumforderungen in der T2-Wichtung [Rampinelli et al. 2018]. Sinunasale Adenokarzinome verursachen selten Lymphknotenmetastasen (ca. 2,4-8 % bei Erstdiagnose und 1,8-2,4 % im weiteren Krankheitsverlauf) und auch Fernmetastasen sind selten (ca. 1,7 % bei Erstdiagnose und 12,8 % im weiteren Krankheitsverlauf) [Rampinelli et al. 2018].

### **1.3. Sinunasale undifferenzierte Karzinome (SNUC)**

Sinunasale undifferenzierte Karzinome (SNUC) wurden das erste Mal 1986 von Frierson et al. als hochgradig aggressiv wachsende Karzinome der Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhlen beschrieben. Sie sind mit einer Inzidenz von ca. 0,02/100.000 sehr selten, bis 2010 wurden in den USA weniger als 350 Fälle registriert [Chambers et al. 2015, El-Naggar et al. 2017]. Ihre Histogenese ist bis heute noch nicht völlig klar, aber es wird vermutet, dass sie sich aus dem respiratorischen Epithel (Schneidersche Membran) der Nasenhöhle bzw. Nasennebenhöhlen entwickeln, was für einen ektodermalen Ursprung spricht [Ejaz et al. 2005]. Spezielle Risikofaktoren für das Auftreten von SNUC konnten bislang nicht identifiziert werden, auch nicht Noxen wie Alkohol oder Tabak [El-Naggar et al. 2017]. Histologisch zeichnet sich das SNUC durch pleomorphe Zellen mit einer hohen Kern-Plasma Relation, vermehrte und atypische Mitosefiguren, dichtes hyperchromatisches Zytoplasma und prominente Nukleoli aus [Ejaz et al. 2005, Grey et al. 2015]. SNUC haben, bedingt durch ihr aggressives Wachstum und die allgemeinen unspezifischen Symptome von Nasennebenhöhlentumoren, wie Epistaxis und Nasenatmungsbehinderung, eine hohe Mortalität und schlechte Prognose. Das 5-Jahres-Überleben von Patienten mit SNUC wird in vielen Untersuchungen mit <50 % beschrieben [Bossi et al. 2015, Kuan et al. 2016, Reiersen et al. 2012]. Männer sind mit einem Verhältnis von 2:1 häufiger betroffen als Frauen. Das Alter bei Erstdiagnose ist breit gestreut mit einem Höhepunkt in der 3.-6. Dekade. Es wurden jedoch auch schon Fälle bei Kindern beschrieben [Chambers et al. 2015]. Bei Diagnosestellung sind SNUC oft bereits in einem fortgeschrittenen Stadium mit Ausbreitung auf mehrere Nebenhöhlen und benachbarte anatomische Strukturen. Auch der Befall von Orbita und Schädelbasis sowie eine intrakranielle Ausbreitung können häufig bereits bei Erstdiagnose beobachtet werden [Bossi et al. 2015, Barnes et al. 2005, Chambers et al. 2015, Grey et al. 2015]. Bildgebende Verfahren erlauben keine zuverlässige Differenzierung zwischen SNUC



und anderen Entitäten, weshalb die histologische Sicherung von essenzieller Bedeutung bei der Diagnosestellung ist [Chambers et al. 2015]. Eine Metastasierung in zervikale Lymphknoten wird, trotz der häufig bereits fortgeschrittenen Tumorstadien, nur bei ca. 10-30 % der Patienten beobachtet; eine hämatogene Ausbreitung ist selten [Grey et al. 2015]. Die schlechte Prognose beruht sowohl auf dem schnellen Progress, der hohen Lokalrezidivrate als auch auf dem Auftreten von Fernmetastasen [Chambers et al. 2015, Gamez et al. 2017].

#### **1.4. Chirurgische Therapie von Karzinomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen**

Die chirurgische Therapie von sinunasalen Karzinomen hat einen hohen Stellenwert. Da die operativen Methoden maßgeblich von der Tumorlokalisation abhängen, werden im Folgenden typische operative Zugänge für die verschiedenen Lokalisationen erläutert. Die komplette chirurgische Entfernung des Tumors (R0-Resektion) stellt hierbei die optimale Behandlung dar, wofür teilweise auch radikale Operationsmethoden angewendet werden müssen.

Der Standard in der chirurgischen Therapie war über viele Jahre die offene Chirurgie mit transkraniellen oder transfazialen Zugängen. Transkranielle Eingriffe finden häufig als interdisziplinäre Operationen von Kopf-Hals- oder Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen zusammen mit der Neurochirurgie statt. Bekannte Nachteile offener Zugänge können funktionelle und ästhetische Beeinträchtigungen sein. Zu den offenen HNO-chirurgischen Zugängen gehört unter anderem die laterale Rhinotomie. Hierbei erfolgt ein Hautschnitt am lateralen Nasenabhang, welcher über einen Subziliarschnitt, Augenbrauenrandschnitt oder durch Lippenspaltung individuell verlängert werden kann [Hosemann et al. 2002]. Das Weichteilgewebe seitlich des Schnittes wird an beiden Seiten abgeschoben und der Knochen im Siebbeinbereich eröffnet und auf Kiefer- und Stirnhöhle erweitert [Theissing et al. 2006]. Dadurch wird ein breiter Zugang zu Nasenhaupt- und Nebenhöhle freigegeben. Die laterale Rhinotomie eignet sich für Tumore der inneren Nase, welche endoskopisch schwer einsehbar sind, sowie als Zugang zum Nasennebenhöhlensystem. Auch bei Vorliegen eines Einbruchs des Tumors in die Orbita bzw. Tumoren der unteren Etage eignet sich dieser Zugang, da sich hier die Möglichkeit der anschließenden Exenteratio orbitae bzw. zum Aufklappen der Wange bietet [Theissing et al. 2006].

Einen weiteren Zugang stellt das „Midfacial Degloving“ dar. Hierbei wird im Vestibulum oris ein Schleimhautschnitt über die Mittellinie auf beiden Seiten verbunden. Nach Anlage eines beidseitigen Transfixionsschnitts im Bereich der kaudalen Septumkante wird dieser jeweils in eine interkartilaginäre Inzision übergeführt und längs der Apertura piriformis sowie über den Nasenboden zirkulär verbunden. Der Weichteilmantel mit der Nasenspitze wird beidseits subperiostal abgeschoben. Anschließend erfolgt, wie bei einer Rhinoplastik, das „Décollement“ über dem knöchernen und knorpeligen Nasenrücken. Hierdurch erhält man einen breiten Zugang zum knöchernen Mittelgesicht mit den Nasenbeinen und der Oberkiefer-Vorderfläche [Rettinger et al. 2017].

Für eine Hemimaxillektomie wird der Oberkiefer zunächst entlang der Nase, dann parallel zur unteren Orbitaspange und quer zum Jochbeinkörper mit einer Säge umschnitten. Anschließend folgt ein paramedianer Sägeschnitt durch den harten Gaumen. Durch vorsichtiges Abschieben des Weichteilgewebes kann dann der Oberkiefer mit einem Meißel abgesprengt werden [Theissing et al. 2006].

Für eine Exenteratio orbitae werden am Ober- und Unterlid korrespondierende Subziliarschnitte angelegt. Diese werden unterminiert und bis auf den Orbitarand abgelöst. In der Folge können dann mittels Rasparatorium von der Orbitaspange her Orbitadach und -boden subperiostal freigelegt werden, die Ligamenti sowie der Sehnerv durchtrennt und unterbunden werden [Theissing et al. 2006].

Wenn ein primärer Wundverschluss nicht möglich ist, gibt es lokale Möglichkeiten der Defektdeckung. Die Lappenplastik stellt hierbei die häufigste dar. Die Schnittführung erfolgt, falls möglich, anhand der Hautspannungslinien und bereits bestehender Falten. Ein Beispiel der axialen Lappenplastiken ist der gestielte Stirnlappen, bei dem die Gefäßversorgung in Längsrichtung des Lappen verläuft, weswegen diese Gefäße bei der intraoperativen Präparation geschont werden müssen. Eine weitere Möglichkeit ist die Verschiebeplastik, bei der das Gewebe eindimensional verschoben wird, und die Rotationsplastik, bei der in zwei Dimensionen verschoben wird. Als Transpositionsplastiken werden solche bezeichnet, bei denen das Gewebe neben einer Rotation um die eigene Basis über eine Gewebsbrücke transponiert wird. Welche dieser Plastiken zur Defektdeckung eingesetzt wird, hängt von Lokalisation und Größe des Defekts ab [Petres et al. 2007].

Mit der Weiterentwicklung der endonasalen endoskopischen Chirurgie in den letzten Jahren hat sich eine Alternative zur offenen Chirurgie aufgetan, deren Einsatz zum Teil noch kontrovers diskutiert wird [Anniko et al. 2010, Robbins et al. 2011]. Hierbei wird mittels Endoskop und /oder Mikroskop unter Sicht, mit wenig Manipulation von gesundem Gewebe, über den endonasalen Zugang Zugriff zum Tumor erlangt. Anatomische Landmarken, wie beispielsweise die mittlere Nasenmuschel, können hierbei im Vergleich zu früheren Operationstechniken besser geschont werden. Endonasale Nasennebenhöhleneingriffe eignen sich besonders für Tumoren der lateralen Nasenwand und des Nasennebenhöhlensystems sowie zur Deckung der Dura bei Verletzung des Siebbeindachs [Theissing et al. 2006]. Da bei endonasalen Operationen häufig keine en-bloc-Entfernung des Tumors, sondern stattdessen nur eine stückweise Entfernung vorgenommen werden kann, war ihr Einsatz längere Zeit umstritten. Es scheint aber von größerer Bedeutung zu sein, am Ende der Operation eine R0-Resektion zu erreichen, als tatsächlich den gesamten Tumor en-bloc zu entfernen [Robbins et al. 2011, Snyderman et al. 2008, Theissing et al. 2006]. Es hat sich gezeigt, dass endoskopische endonasale Operationen mit einer reduzierten Morbidität, besseren Lebensqualität, schnelleren postoperativen Genesung der Patienten, weniger Komplikationen und ähnlichem Outcome, wie dem von offenen Operationen, verbunden sind [Arnold et al. 2012, Su et al. 2014.] Durch endonasale Operationen lassen sich zudem bessere ästhetische Ergebnisse sowie geringere Komplikationsraten erzielen. Weitere Vorteile sind die gute Übersicht in das Nebenhöhlensystem und der Erhalt knöcherner Strukturen [Anniko et al. 2010, Robbins et al. 2011]. Jedoch ist die rein endonasal-endoskopische Vorgehensweise nicht für alle Tumore geeignet. Als Kontraindikationen für eine rein endonasal-endoskopische Chirurgie werden eine Infiltration in die Orbita, ein zerebraler Befall, eine Infiltration der Haut und des subkutanen Gewebes, eine Infiltration der A. carotis interna und Rezidive mit vermehrtem Narbengewebe gesehen [Anniko et al. 2010, Snyderman et al. 2008, Su et al. 2014]. Bei Patienten mit sinunasalen Tumoren, vor allem im Frühstadium und wenn keine oder nur eine geringe Schädelbasisinfiltration vorliegt, kann eine endonasale Operation geeigneter sein. Bei Bedarf kann ein kombinierter Zugang im Rahmen einer interdisziplinären Operation mit der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie oder der Neurochirurgie erfolgen. Dies ist allerdings auch von der Expertise des Operateurs bezüglich endonasaler Eingriffe abhängig [Hanna et al. 2009]. Durch die fehlende ästhetische Beeinträchtigung durch Hautschnitte im Gesicht oder Osteotomien, und

damit verbunden geringeren postoperativen Schmerzen, kürzeren Krankenhausaufenthalten und reduzierter perioperativer Morbidität hat sich die endoskopische endonasale Chirurgie hier als wertvolle Alternative zur offenen Chirurgie entwickelt [Antognoni et al. 2014].

### **1.5. Strahlentherapie**

Die Strahlentherapie spielt sowohl in der primären als auch in der adjuvanten Therapie von Tumoren der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen eine wichtige Rolle, aber auch im Rahmen der Symptomverbesserung palliativer Patienten und bei inoperablen Tumoren [Hulyalkar et al. 2011, Wannenmacher et al. 2006]. Aufgrund der geringen Fallzahlen konnte bislang kein internationaler Therapiestandard festgelegt werden, und bedingt durch den Mangel an prospektiven Studien müssen die Therapieentscheidungen häufig anhand von retrospektiven Studien gefällt werden [Bossi et al. 2016].

Ionisierende Strahlung hat auf biologische Systeme, wie Tumore, verschiedene Wirkungen. Ein Effekt ist die Übertragung von Energie auf Materie, wobei durch die Absorption der Strahlungsenergie Atome und Moleküle durch Ionisation angeregt werden. Dadurch wiederum werden chemische und biochemische Prozesse in die Wege geleitet, welche dann Biomoleküle verändern können und somit, z.B. durch Veränderungen an der DNA, zu genetischen Schäden, aber auch zu Schäden an Lipiden und Proteinen führen können. Zelltod und Hemmung der Zellproliferation sind hierbei die erwünschten Wirkungen im Tumorgewebe [Reiser et al. 2011].

Die Bestrahlung von Tumoren der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen kann primär bzw. definitiv und adjuvant erfolgen. Die Strahlendosis hängt dabei unter anderem von der Tumorgöße ab. Zur Schonung von Auge, Nervus opticus und naheliegenden Hirnanteilen sollte eine 3-D-geplante Radiatio erfolgen, wobei mittels intensitätsmodulierter Radiatio (IMRT) meist eine Schonung dieser sensiblen Gewebe erreicht werden kann [Wannenmacher et al. 2006, Duthoy et al. 2005]. Für Karzinome der Nasennebenhöhlen konnte gezeigt werden, dass eine IMRT im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie mit niedrigeren Raten von strahleninduzierter Toxizität und besserer lokaler Kontrollrate sowie verbessertem Überleben verbunden ist [Robbins et al. 2011]. Insgesamt konnte eine verbesserte Prognose bei Einsatz von multimodalen Therapieansätzen, wie der Operation mit adjuvanter Strahlentherapie, im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie festgestellt werden [Mendenhall et al. 2009, Turner et al. 2012]. So wurde in retrospektiven Studien für Patienten mit einem

Karzinom der Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhle ein Gesamtüberleben von 66 % bei chirurgischer Resektion und adjuvanter Radiotherapie und von 57 % bei alleiniger Radiotherapie festgestellt [Bossi et al. 2016, Dulguerov et al. 2001]. Die lokale Kontrollrate 5 Jahre nach operativer Resektion und postoperativer Bestrahlung von Malignomen der Nasenhaupthöhle und Nasennebenhöhlen wird mit bis zu 79 % beschrieben [Katz et al. 2002].

Kleine und gut operable Tumore werden häufig durch eine alleinige chirurgische Tumoresektion behandelt. Bei geringem Sicherheitsabstand/positiven Tumorrändern zum gesunden Gewebe, klinisch aggressivem Wachstum (z.B. perineurale Ausbreitung), fortgeschrittenen aber dabei resektablen Tumoren und ungünstiger Histologie wird die Durchführung einer adjuvanten Strahlentherapie empfohlen. Hierdurch können eine verbesserte lokale Tumorkontrolle, aber auch bessere ästhetische Ergebnisse mit erhaltener Funktionalität erzielt werden [Bossi et al. 2016, Finizio et al. 2002]. Bei inoperablen und weit fortgeschrittenen Tumoren, aber auch bei Patienten bei denen, z.B. aufgrund des Allgemeinzustandes und der Vorerkrankungen, eine Operation nicht in Frage kommt, wird die Durchführung einer definitiven/primären Radiotherapie oder Radiochemotherapie empfohlen. Hierbei stellen sich jedoch nicht selten die therapieassoziierten Nebenwirkungen als dosislimitierende Faktoren heraus [Bossi et al. 2016]. Auch in den Guidelines des amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) [Version 2.20] wird für kleine (T1-2) Tumore der Nasennebenhöhlen nach erfolgter chirurgischer R1-Resektion eine adjuvante Radiotherapie empfohlen. Zudem wird auch bei Tumoren nach erfolgter R0-Resektion eine adjuvante Radiotherapie nahegelegt, wenn sich in der histologischen Untersuchung eine perineurale Tumorausbreitung, Gefäßinfiltration oder Lymphgefäßinfiltration des Tumors zeigt. Darüber hinaus wird bei Tumoren mit Lokalisation im Sinus ethmoidalis nach erfolgter R0-Resektion eine adjuvante Radiotherapie für die Tumorstadien T2-4 empfohlen. Bei großen Tumoren (T3-4) wird in den NCCN Guidelines [Version 2.20] nach erfolgter chirurgischer Sanierung immer eine adjuvante Radiotherapie vorgeschlagen. In den vergangenen 20 Jahren hat sich auch die Radiochemotherapie, insbesondere für lokoregionäre Kontrolle und funktionellen Organerhalt, etabliert. Ein optimales adjuvantes Therapiekonzept für die Behandlung von Karzinomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen konnte jedoch noch nicht endgültig definiert werden [Salama et al. 2007]. Insbesondere für Tumore im Kopf-Hals-Bereich konnte aber gezeigt werden, dass bei fortgeschrittenen Tumoren eine Radiochemotherapie der

alleinigen Radiotherapie überlegen ist [Budach et al. 2015, Salama et al. 2007]. Eine definitive Radiochemotherapie wird in den NCCN® Guidelines [Version 2.20] für alle Nasennebenhöhlenkarzinome des Tumorstadiums T4b, alle Patienten mit chirurgisch nicht-sanierbaren cervikalen Lymphknotenmetastasen und alle aus anderen Gründen nicht-operablen Patienten empfohlen.

Eine weitere strahlentherapeutische Option bei Karzinomen der Nasennebenhöhlen ist die Brachytherapie. Das gewünschte Ziel ist hierbei das Erreichen einer hohen Dosis im Zielgewebe, mit dagegen zum umliegenden Gewebe hin abfallender Dosis. Dadurch soll der Tumor die Maximaldosis erhalten und das gesunde umliegende Gewebe geschont werden [Reiser et al. 2011]. Durch die Brachytherapie konnten lokale Kontrollraten von bis zu 67 % erzielt werden, insbesondere bei Patienten im Rahmen der initialen Therapie des Primärtumors, dafür aber weniger bei Tumorrezidiven [Teudt et al. 2014].

Darüber hinaus hat in den vergangenen Jahren die Partikeltherapie, vor allem die Protonen-Bestrahlung, an Bedeutung gewonnen. Im Gegensatz zu konventioneller Photonenstrahlung geben Protonen ihre Energie kaum in der Flugbahn und hinter dem Zielgewebe ab. Die meiste Energie wird gegen Ende der Reichweite abgegeben, kurz danach fällt sie auf null ab. Dieses Dosisprofil wird als „Bragg-Peak“ bezeichnet. Durch ihre besonderen physikalischen Eigenschaften kann die gewünschte Strahlendosis deutlich besser im Tumorgebiet deponiert werden und gleichzeitig umliegendes Gewebe geschont und die dosisbezogene Toxizität minimiert werden [Blanchard et al. 2018, Welkoborsky et al. 2016]. In einer Meta-Analyse konnten ein besseres Gesamtüberleben, eine bessere Lokalkontrolle und ein besseres krankheitsfreies Überleben für Patienten mit einem Karzinom der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen festgestellt werden, welche mit Partikeltherapie behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit konventioneller Photonen-Bestrahlung behandelt worden waren. [Patel et al. 2014]. Es werden weitere prospektive Untersuchungen notwendig sein, um den genauen Wert der Protonentherapie für Karzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen zu beleuchten.

Allgemein konnte für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals Bereich gezeigt werden, dass insbesondere eine Hyperfraktionierung (mehrere Sitzungen pro Tag mit dabei pro Sitzung reduzierten Strahlendosen) aber auch eine Akzelerierung (gleiche Dosis wie in konventioneller Radiotherapie aber über einen kürzeren Zeitraum) der Radiotherapie, im Vergleich zu konventioneller Radiotherapie, mit einer besseren Überlebensrate und

vor allem besserer lokoregionärer Kontrolle einhergehen [Bourhis et al. 2006]. In der gleichen Studie wurde allerdings auch von einem abnehmenden Erfolg der Radiotherapie mit zunehmendem Alter der Patienten berichtet. Die könnte den Autoren zufolge allerdings auch an Todesursachen, welche nicht direkt mit dem Krebsleiden zusammenhängen, liegen, sowie an geringerer Compliance und Toleranz.

Bei der Therapie von Adenokarzinomen findet, wie bei den Plattenepithelkarzinomen, die Strahlentherapie Verwendung. Sie wird hauptsächlich adjuvant zur chirurgischen Therapie verwendet und konnte sich als Einzeltherapie nicht behaupten. Sie sollte deswegen nur bei Patienten mit inoperablen Tumoren oder bei Patienten, die nicht operationsfähig sind, und als adjuvante Therapie in Betracht gezogen werden [Bossi et al. 2013, Knekt et al. 2001]. In einer retrospektiven Studie zwischen 1980 und 2001 mit 24 Patienten zeigte sich allerdings, dass die adjuvante Strahlentherapie keinen Vorteil für das Gesamtüberleben der Patienten darstellt, sondern dass sie hauptsächlich in der lokalen und regionalen Tumorkontrolle eine Rolle spielt [Orvidas et al. 2005].

## **1.6. Chemotherapie und Immuntherapie**

Die Therapie von malignen Tumoren der Nasenhaut- und Nasennebenhöhlen mittels Chemotherapie unterscheidet sich je nach Entität der Tumore und erfolgt meist im Rahmen eines multimodalen Therapieansatzes, z.B. in Kombination mit einer Radiotherapie. Aber auch im palliativen Setting, z.B. bei inoperablen Tumorrezidiven, kann die Gabe einer Chemotherapie als Monotherapie erfolgen. Die Wahl der Therapeutika hängt hierbei vom Allgemeinzustand, dem Alter und den vorausgegangenen Therapien ab. Im Einzelfall kann, z.B. bei Befall der Orbita oder anliegender Strukturen, die simultane Radiochemotherapie theoretisch einen Organerhalt erzielen [Bossi et al. 2016]. Im Folgenden werden einige mögliche Therapeutika und ihre Indikationen genauer erklärt.

Das Zytostatikum Cisplatin ist eines der am besten untersuchten und am häufigsten verwendeten Medikamente in der Chemotherapie insbesondere von Plattenepithelkarzinomen [Seiwert et al. 2007]. Nicht nur als Teil einer Polychemotherapie, sondern auch als Monotherapeutikum, hat sich Cisplatin als sehr wirksam erwiesen [Pignon et al. 2009]. Durch seinen positiv geladenen Komplex kann Cisplatin mit Guanin und Adenin reagieren und so zu Verknüpfungen innerhalb eines DNA-Strangs führen, so genannte Intrastrang-Quervernetzungen. Aber auch Verknüpfungen zwischen benachbarten DNA-Strängen sind möglich, als Interstrang-

Quervernetzungen. Eine weitere zytotoxische Wirkung wird von der Aktivität des Mismatch-Repair Systems, einem DNA-Reparatursystem, beeinflusst. Hier ist die zytotoxische Wirkung von Cisplatin bei Defekten dieses Systems vermindert [Aktories et al. 2013]. Ein weiteres platinhaltiges Zytostatikum ist Carboplatin, welches über einen ähnlichen Mechanismus wie Cisplatin wirkt. Jedoch ist die aktive Form des Carboplatins langsamer als die des Cisplatins, weswegen hierbei die Wirkung langsamer einsetzt [Aktories et al. 2013]. Da eine primäre Chemotherapie alleine bei Plattenepithelkarzinomen nicht kurativ wirksam ist, wird diese beispielsweise als Palliativregime bei inoperablen Metastasen empfohlen [Breuninger et al. 2013]. Bei inoperablen Plattenepithelkarzinomen ist die primäre Radiochemotherapie mit Cisplatin der alleinigen Strahlentherapie bezüglich Gesamtüberleben und krankheitsspezifischem Überleben überlegen [Adelstein et al. 2003]. In Bezug auf Patienten mit Adenokarzinomen der Nasennebenhöhlen konnte gezeigt werden, dass eine Cisplatin-basierte Chemotherapie effektiver bei Patienten wirkt, bei denen der p53-wild-Typ vorliegt, als bei jenen Patienten, bei denen eine p53-Mutation vorliegt [Llorente et al. 2014]. Dies könnte genutzt werden, um besser selektieren zu können, bei welchen Patienten eine Chemotherapie von Vorteil sein könnte [Bossi et al. 2013].

Ein weiteres Pharmakon ist 5-Fluoruracil. Dieses wirkt als Antimetabolit in der radioresistenten S-Phase des Zell-Zyklus und inhibiert die DNA-Synthese, indem es die Thymidinstoffwechsel eingreift. Durch Bindung von 5-Fluoruracil an die Thymidylat-Synthase wird die Synthese von Thymidinnukleotiden verhindert [Aktories et al. 2013, Focaccetti et al. 2015]. Seit einigen Jahren sind die additiven Effekte einer simultanen Bestrahlung während der Behandlung mit 5-Fluoruracil bekannt [Smalley et al. 1991]. In einer Studie aus dem Jahr 2003 zur Therapie von Karzinomen der Nasennebenhöhlen, unter denen hauptsächlich Adenokarzinome vertreten waren, ergaben sich nach einer Chemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil und darauffolgender Operation und postoperativer Bestrahlung 3-Jahres-Überlebensraten von 69 % und ein krankheitsfreies Überleben von 57 % [Licitra et al. 2003].

Des Weiteren wird Mitomycin C bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen eingesetzt. Es zählt zu den zytostatischen Antibiotika und ist ein biogen alkylierender Wirkstoff [Aktories et al. 2013]. Mitomycin C ist bekannt dafür, den Zell-Zyklus in der G2/M-Phase aufzuhalten, allerdings ist der genaue Effekt auf das Entgegenwirken einer Tumorrepopulation noch nicht eindeutig geklärt [Budach et al. 2002]. Es wirkt



insbesondere toxisch auf hypoxische Zellen. Dies hat sich vor allem in Kombination mit einer Radiotherapie, welche besser auf oxygenierte und weniger auf hypoxische Zellen wirkt, als effektiv erwiesen. Gute Ergebnisse konnten auch in mehreren Studien bezüglich Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs erzielt werden, in denen eine Kombination aus Mitomycin/5-Fluoruracil und Bestrahlung gewählt wurde [Budach et al. 2015, Rastogi et al. 2005].

Eine weitere Möglichkeit der Therapie bei Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich, welche sich in den letzten Jahren stärker hervor getan hat, ist der Einsatz von Cetuximab. Dieser monoklonale Antikörper blockiert die Dimerisierung des EGF-Rezeptors und damit die weitere Signaltransduktion. Es konnte gezeigt werden, dass Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches mit einer hohen Expression von EGFR einhergehen (bis zu 90 %). Dies wiederum ist mit einem schlechten Outcome assoziiert. Durch die Blockade des EGF-Rezeptors durch Cetuximab werden die Zellen radiosensitiver, weswegen mit einer Kombination aus Radiotherapie und Cetuximab eine stärkere Reduzierung der Zellproliferation erreicht werden kann [Bonner et al. 2006, Bonner et al. 2010]. In Studien konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Cetuximab und Radiotherapie im Vergleich zu alleiniger Radiotherapie mit einer besseren lokalen Tumorkontrolle und höheren Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patienten einherging [Bonner et al. 2006]. Der genaue Stellenwert von Cetuximab in der Therapie von Plattenepithelkarzinomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen muss allerdings noch weiter geklärt werden [Pignon et al. 2009].

Auch eine neoadjuvante Chemotherapie, im Rahmen eines multimodalen Therapieansatzes zur Therapie von Karzinomen der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen, scheint erfolgversprechend zu sein. Aufgrund der geringen Fallzahlen gibt es in diesem Bereich bislang nur wenig Erfahrung mit einer limitierten Patientenzahl. Es liegen keine repräsentativen prospektiven Studien in Bezug auf eine neoadjuvante Therapie von Karzinomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen vor. Vielmehr werden bei der Planung vieler Studien zur Induktions-Chemotherapie von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich die Nasennebenhöhlenkarzinome sogar von vornherein ausgeschlossen [Bossi et al. 2015]. In einer Untersuchung von Patienten mit fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen (T3-4) der Nasennebenhöhlen konnte jedoch festgestellt werden, dass das Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie (Taxane und platinhaltige Therapeutika, z.T. in Kombination mit 5-Fluoruracil oder Ifosfamid)

prognostisch relevant für das Outcome und die Prognose sein könnte. So war ein gutes Ansprechen mit einem besseren Überleben und der verbesserten Ermöglichung eines Organerhaltes assoziiert [Hanna et al. 2011]. In einer systematischen Literaturanalyse zu neoadjuvanten Chemotherapien bei Nasennebenhöhlenkarzinomen konnte darüber hinaus festgestellt werden, dass diese ein ähnliches Gesamtüberleben erzielen wie die Standard-Therapieverfahren, und somit als Option im Rahmen eines multimodalen Therapieansatzes in Erwägung gezogen werden können [Khoury et al. 2019].

Ein weiterer Therapieansatz, welcher in den letzten Jahren in den Vordergrund gerückt ist, sind Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Für Kopf-Hals-Karzinome sind im speziellen die PD-1-Inhibitoren (programmed cell death receptor 1) Nivolumab und Pembrolizumab von steigendem Interesse. Immun-Checkpoints sind T-Zell-Rezeptoren, welche die Aktivierung von T-Lymphozyten regulieren. Unter normalen Bedingungen wird hierdurch die Immunabwehr gegen körpereigene Zellen verhindert. Maligne Tumore können durch die Expression der passenden Liganden, wie z.B. PD-L1 (programmed cell death-ligand 1), die Abwehr durch das Immunsystem umgehen. Durch die Blockade dieser Checkpoints mit monoklonalen Antikörpern werden die zuvor supprimierten T-Zellen aktiviert und können somit maligne Tumorzellen abwehren, die körpereigene Immunantwort wird indirekt stimuliert [Pico de Coaña et al. 2015, Syn et al. 2017]. Ferris et al. zeigten in ihrer randomisierten Studie (2016), dass Patienten mit einem platinrefraktärem rezidierten/metastasierten Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs unter der Therapie mit Nivolumab ein längeres Gesamtüberleben zeigten als Patienten unter Standardtherapie (Docetaxel, Metotrexat oder Cetuximab) [Ferris et al. 2016]. Burtneß et al. zeigten in ihrer randomisierten Studie (2019), dass Pembrolizumab in einer Kombination mit Cisplatin und 5-Floururacil eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit rezidierten/metastasierten Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs im Vergleich zu Cetuximab in Kombination mit Chemotherapie (Cisplatin, 5-Floururacil) erzielen konnte [Burtneß et al. 2019]. In beiden Studien beschränkten sich die Einschlusskriterien jedoch, wie auch bei vielen anderen Zulassungsstudien, auf die Lokalisation der Karzinome in Mundhöhle, Pharynx und Larynx. Plattenepithelkarzinome der Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhle wurden nicht mit eingeschlossen. Pembrolizumab ist als Monotherapie oder Kombinationstherapie mit Cisplatin und 5-Floururacil zur Therapie von rezidierten/metastasierten Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs mit PD-L1 Expression (CPS  $\geq$  1)

zugelassen. Zudem kann es als Monotherapie bei rezidivierten/metastasierten Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs nach platinbasierter Therapie bei einem TPS  $\geq 50$  % angewendet werden. Nivolumab ist als Monotherapie bei rezidivierten/metastasierten Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs, welche einen Progress unter platinbasierter Chemotherapie zeigten, zugelassen.

### **1.7. Therapie des SNUC**

Die optimale Therapie des SNUC konnte, vor allem wegen der geringen Fallzahlen, noch nicht eindeutig geklärt werden und stellt meist eine Einzelfallentscheidung dar [Mourad et al. 2013, Xu et al. 2013]. Eine multimodale Therapie ist hierbei einer unimodalen Therapie aufgrund der hohen Mortalität vorzuziehen. Anhand einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass die chirurgische Entfernung der Karzinome einen hohen Stellenwert in der Therapie hat und das Outcome verbessern kann [Grey et al. 2015]. Mehrere Autoren weisen darauf hin, dass für eine optimale Therapie auf die operative Tumorentfernung eine adjuvante Radiotherapie und/oder Chemotherapie folgen sollte. Es wurden bei rein unimodalen Therapieansätzen vermehrte Lokalrezidive und eine erhöhte Mortalität festgestellt [Reiersen et al. 2012, Gamez et al. 2017]. In einer retrospektiven Studie aus 2013 mit 20 Patienten konnte jedoch kein Vorteil dieses Ansatzes gezeigt werden. Stattdessen zeigte sich, dass die Heilungsraten trotz der Fortschritte in Chemotherapie und Radiotherapie immer noch gering sind. In dieser Studie waren Carboplatin, Cisplatin und Etoposid als adjuvante Chemotherapeutika eingesetzt worden. Die chirurgischen Maßnahmen setzten sich hier aus kraniofazialer Resektion mit Maxillektomie, Exenteratio Orbitae und eventuellen neurochirurgischen Maßnahmen zusammen [Xu et al. 2013]. Auch Grey et al. [2015] konnten keinen Vorteil für verschiedene therapeutische Ansätze feststellen. Diese waren kraniofaziale Resektion mit adjuvanter Chemoradiotherapie (verschiedene Regime zu unterschiedlichen Anteilen, und nicht näher beschrieben, bestehend aus Cisplatin/Carboplatin, Etoposid, Paclitaxel, Metotrexat, Bleomycin), subtotale Resektion mit begleitender Radiochemotherapie und begleitende Protonenbestrahlung und Chemotherapie. Weder im krankheitsfreien Überleben noch im Gesamtüberleben konnten hier Unterschiede festgestellt werden. Ein neuer Ansatz ist die Durchführung einer Induktionstherapie gefolgt von Radiochemotherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie bzw. chirurgischer Resektion gefolgt von postoperativer Radiotherapie bei Nichtansprechen [Gamez et al. 2017, Tyler et al. 2019]. Es wird

vermutet, dass die Induktionschemotherapie einen zusätzlichen Nutzen haben könnte, um die Inzidenz von Fernmetastasen zu reduzieren [Tyler et al. 2019]. Diese multimodale Therapie sollte in weiteren prospektiven Studien analysiert werden.

## **2 Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Im Rahmen dieser retrospektiven Analyse wurden alle Patienten untersucht, welche sich im Zeitraum vom 01.01.2004 bis 31.12.2015 wegen eines Karzinoms der Nasenhaupt- oder der Nasennebenhöhlen in Behandlung in der HNO-Klinik Marburg befanden. In die Analyse miteinbezogen wurden Patienten mit den histologischen Klassifizierungen eines Plattenepithelkarzinoms, Adenokarzinoms und eines undifferenzierten sinunasalen Karzinoms. Die Daten basieren dabei hauptsächlich auf den Ergebnissen der Untersuchungen, welche im Rahmen der Erstvorstellung und Tumornachsorgesprechstunde stattfanden.

### **2.2 Datenerhebung**

Die Datenerhebung fand auf Basis einer retrospektiv analysierten Patientengruppe statt, wobei die Patientenakten und die digitalisierten Patientendaten im Patientensoftwaresystem Orbis® (Agfa Healthcare, 53227 Bonn) untersucht wurden. Da es keine einheitliche ICD-10 Verschlüsselung gibt, wurden alle Patienten mit den folgenden ICD-10 Kodierungen in die primäre Suche mit einbezogen:

C30.0 Bösartige Neubildung der Nasenhöhle

C31.0 Bösartige Neubildung: Sinus maxillaris

C31.1 Bösartige Neubildung: Sinus ethmoidalis

C31.3 Bösartige Neubildung: Sinus sphenoidalis

C31.8 Bösartige Neubildung: Nasennebenhöhlen, mehrere

C31.9. Bösartige Neubildung: Nasennebenhöhlen, nicht näher bezeichnet

C41.1 Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Kraniofazial

C76.0 Bösartige Neubildung ungenau bezeichneter Lokalisation: Kopf, Gesicht, Hals

C79.3 Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute

C79.88 Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger nicht näher bezeichneter Lokalisation

Im weiteren Verlauf wurden die Patienten mit den histologischen Diagnosen Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom und undifferenziertes sinunasales Karzinom und der Lokalisation in der Nasenhaupthöhle oder in den Nasennebenhöhlen ausgewählt. Ein weiteres Einschlusskriterium war die Verfügbarkeit der Patientenakten, da besonders in den Jahren vor 2010 behandelte Patienten nicht vollständig im Orbis© dokumentiert und damit die Akten bzw. Daten nicht immer vollständig verfügbar waren.

### **2.2.1 Untersuchte Parameter**

Mit in die Analyse eingeschlossen wurden folgende Parameter:

Alter, Geschlecht, Histologie des Karzinoms, Datum der Erstdiagnose, Nikotin- und Alkoholkonsum, Symptome bei Erstdiagnose, bildgebende Verfahren zur Diagnostik, Tumorlokalisation, TNM Stadium, Grading, Nebenerkrankungen, Beruf, Therapien, Rezidiv, cervikale Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen, Rezidiv, Outcome.

### **2.3 Statistik und Auswertung**

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel 2010®. Zudem wurde zum Erstellen der Kaplan-Meier-Kurven das Programm XLSTAT® (Addinsoft) verwendet.

Der Alkoholkonsum wurde unterteilt in täglich, wöchentlich, gelegentlich.

Die Symptome bei Erstdiagnose wurden aufgeteilt in Hautveränderung/Raumforderung, Schwellung, Nasenatmungsbehinderung, Schmerzen, Blutung, Epiphora, Rhinorrhoe und Cephalgien.

Bei den bildgebenden diagnostischen Verfahren wurde zwischen Diagnostik bei Erstdiagnose und im Verlauf der Krankheit unterschieden, sowohl für CT als auch für MRT und DVT.

Die Lokalisationen der Tumore wurden für die Nasenhaupthöhle bzw. innere Nase und der Nasennebenhöhlen getrennt betrachtet. Zur inneren Nase zählen Vestibulum nasi, Nasenhaupthöhle, Nasenseptum und die Nasenmuscheln. Die Nasennebenhöhlen konnten weiter unterteilt werden in Sinus maxillaris, Sinus frontalis, Sinus ethmoidalis und Sinus sphenoidalis.

Bei den Therapien wurde unterschieden zwischen: Operation durch laterale Rhinotomie/ endonasale Operation, Lappenplastik, Neck Dissection, Entnahme knöcherner Strukturen, Exenteratio Orbitae, Radiochemotherapie: primär/ adjuvant/ palliativ, Radiatio: primär/ adjuvant/ palliativ, Brachytherapie, Epithesenversorgung.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Gesamtpatientenkollektiv: Allgemeine Auswertung

Das Patientenkollektiv setzt sich aus insgesamt 54 Patienten zusammen, die im Zeitraum von 2004-2015 wegen eines Karzinoms der Nasenhaupt- oder der Nasennebenhöhlen in der Hals-Nasen-Ohren Klinik des Universitätsklinikums Marburg behandelt wurden. Von diesen 54 Patienten waren 61 % männlich und 39 % weiblich. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose betrug 61 Jahre, wobei Männer im Durchschnitt mit 58 und Frauen mit 66 Jahren erkrankten. Insgesamt stellten sich 36 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom, 15 Patienten mit einem Adenokarzinom, und 3 Patienten mit einem undifferenzierten sinunasalen Karzinom (SNUC) vor (Abb. 1).

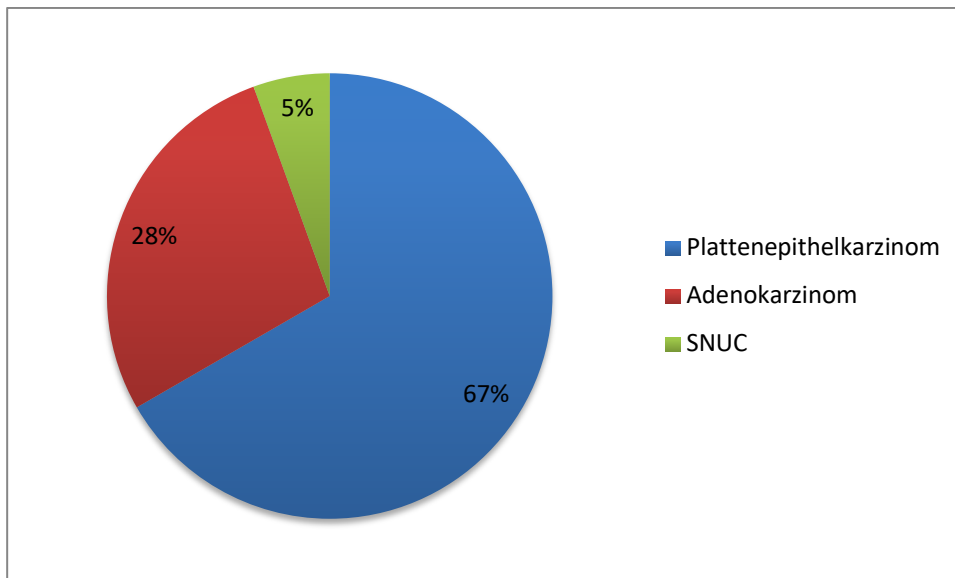


Abbildung 1: Verteilung der Tumorentitäten des Gesamtpatientenkollektivs

Von den Patienten, die zwischen 2004-2015 behandelt wurden, waren 6 Patienten schon zu einem früheren Zeitraum zwischen 1991-2003 erstdiagnostiziert worden. Von 2005 bis 2013 zeigte sich eine relativ konstante Anzahl an Neuerkrankungen mit durchschnittlich 2-6 Patienten pro Jahr, mit Ausnahme des Jahres 2008, in dem keine Erstdiagnose gestellt wurde. Für die Jahre 2014 und 2015 ist jedoch eine deutliche Zunahme der Erstdiagnosen mit jeweils 9 Patienten pro Jahr festzustellen. Das folgende Diagramm verdeutlicht diese Verteilung (Abb. 2).



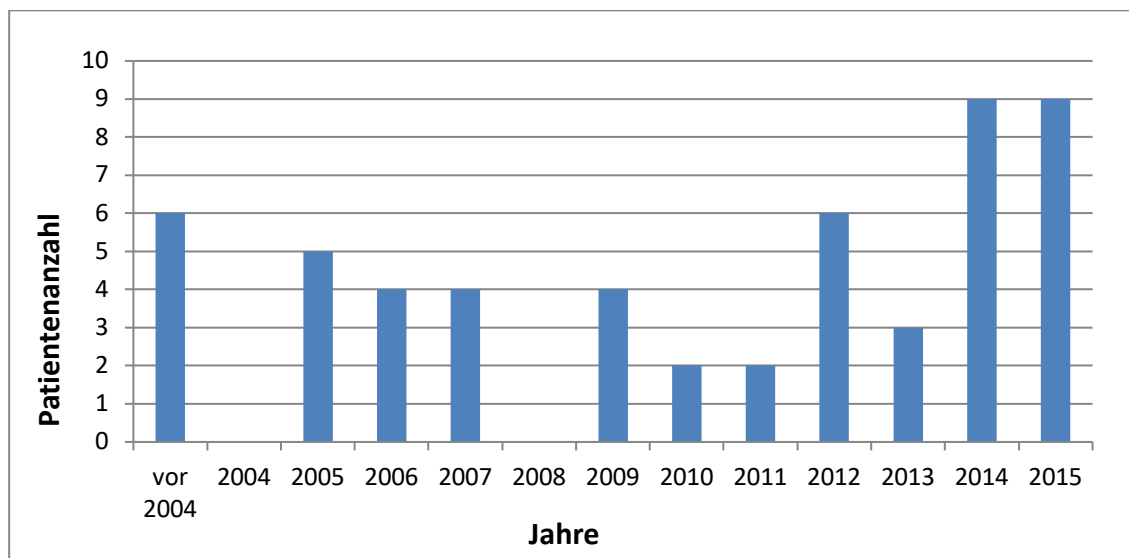


Abbildung 2: Jahresverteilung der Erstdiagnosen

### 3.1.1 Risikofaktoren

Von den 54 erfassten Patienten waren 21 Patienten Raucher, 22 waren Nichtraucher und zu 11 Patienten gab es bezüglich des Rauchens keine Angaben in der Patientendokumentation. Von den männlichen Patienten waren 48 % Raucher und von den weiblichen Patienten 24 % Raucherinnen. 48 % der Raucher gaben einen Nikotinkonsum zwischen 10-20 pack years (py) an, 19 % von 20-40 py, 9 % von 40-60 py und 24 % von 60-100 py. Zu neun Patienten gab es keine genaue Angabe bezüglich des Nikotinkonsums. In den nachfolgenden Kapiteln werden diese Zahlen noch einmal für die einzelnen Entitäten genauer ausgeführt, ebenso die für die einzelnen Entitäten spezifischen Risikofaktoren.

Des Weiteren wurde der Genuss von Alkohol analysiert. Insgesamt verneinten 43 der Patienten jeglichen Alkoholkonsum. Von 4 Patienten wurde gelegentlicher Konsum angegeben und nur 1 Patient berichtete über wöchentlichen Alkoholkonsum mit knapp 3 Bier pro Woche. Ein täglicher Konsum von durchschnittlich 1-2 Bier pro Tag wurde von 6 Patienten angegeben.

Darüber hinaus können auch humane Papillomaviren als Risikofaktoren gesehen werden. Da diese allerdings nicht untersucht und dokumentiert wurden, konnten sie im Rahmen dieser Analyse nicht berücksichtigt werden.

### 3.1.2 Nebenerkrankungen

Die meisten Patienten hatten neben dem sinusalen Karzinom noch weitere Nebendiagnosen, die im Weiteren analysiert wurden. Es fällt auf, dass die häufigsten Nebendiagnosen zur Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehören. Die arterielle Hypertonie (n=39) war die häufigste Nebendiagnose, gefolgt von koronarer Herzkrankheit (n=6) und absoluter Arrhythmie (n=5). Ebenfalls häufig vertreten waren Diabetes mellitus Typ 2 (n=9), Hypothyreose (n=9) und COPD (n=4). Des Weiteren wurde bei 5 Patienten ein Zustand nach Myokardinfarkt und bei 6 Patienten ein Zustand nach Apoplex dokumentiert. Bei 21 Patienten waren keinerlei Nebenerkrankungen dokumentiert. Alle erfassten Nebenerkrankungen und ihre Häufigkeiten sind in Abbildung 3 aufgelistet.

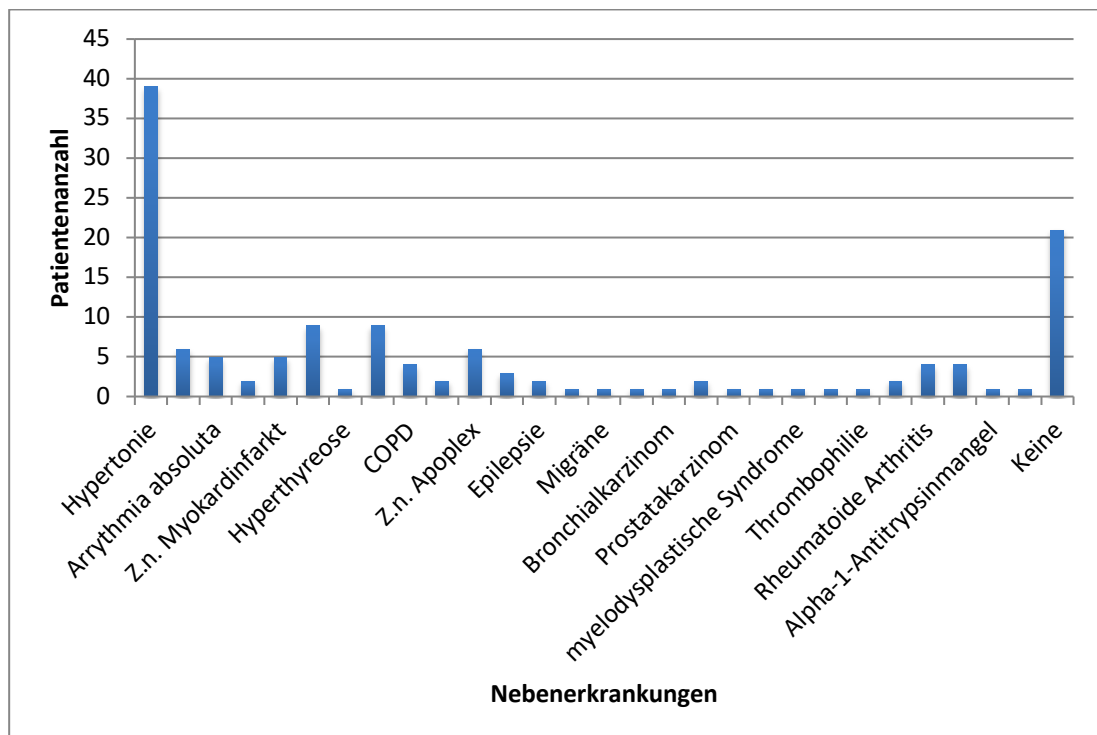


Abbildung 3: Nebenerkrankungen Gesamtpatientenkollektiv

### 3.1.3 Lokalisationen

Bei der Erfassung der Lokalisationen wurden sowohl die Nasenhaupthöhle als auch die Nasennebenhöhlen mit einbezogen, bei vielen Patienten waren mehrere Lokalisationen betroffen. Bei insgesamt 28 Patienten war der Tumor nur in der Nasenhaupthöhle und bei 19 Patienten nur in den Nasennebenhöhlen lokalisiert. Bei insgesamt 7 Patienten waren sowohl Nasennebenhöhle als auch Nasenhaupthöhle vom Tumor befallen.

Insgesamt gesehen war das Karzinom also bei 36 Patienten in der Nasenhaupthöhle und bei 26 in den Nasennebenhöhlen lokalisiert. In der Nasenhaupthöhle war als genaue Lokalisation zudem bei 16 Patienten das Vestibulum nasi angegeben, bei 3 Patienten das Nasenseptum und bei einem Patienten bestand bereits eine Infiltration des Flügelknorpels. Von den Patienten mit einem Karzinom, welches allein in den Nasennebenhöhlen lokalisiert war, war bei 7 Patienten lediglich eine Nebenhöhle betroffen und bei 11 Patienten mehrere Nebenhöhlen. Insgesamt gesehen war der Sinus maxillaris am häufigsten betroffen (n=19). Etwas seltener war der Sinus ethmoidalis (n=13) betroffen, gefolgt vom Sinus sphenoidalis (n=6). Nur in einem Fall war der Tumor im Sinus frontalis lokalisiert. 13 Patienten wiesen bereits bei Erstdiagnose eine Infiltration von Nachbarstrukturen auf. Betroffen waren hierbei Hartgaumen, Fossa infratemporalis, Fossa pterygopalatina, Orbitaboden/Orbita, Schädelbasis, vordere Schädelgrube, Fossa palatina, Gehirn und Sinus cavernosus. Die Infiltration ging in 7 Fällen von Tumoren der Nasennebenhöhlen aus, in 3 Fällen von Tumoren der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhle, und in 3 Fällen von Tumoren der Nasenhaupthöhle. Von den Nasennebenhöhlen ging eine Infiltration umliegender knöcherner Strukturen am häufigsten vom Sinus maxillaris aus (n=8) und in 3 Fällen waren Sinus sphenoidalis und ethmoidalis mitbeteiligt. Abbildung 4 stellt die Häufigkeit der einzelnen Lokalisationen insgesamt gesehen für das untersuchte Patientenkollektiv genauer dar.

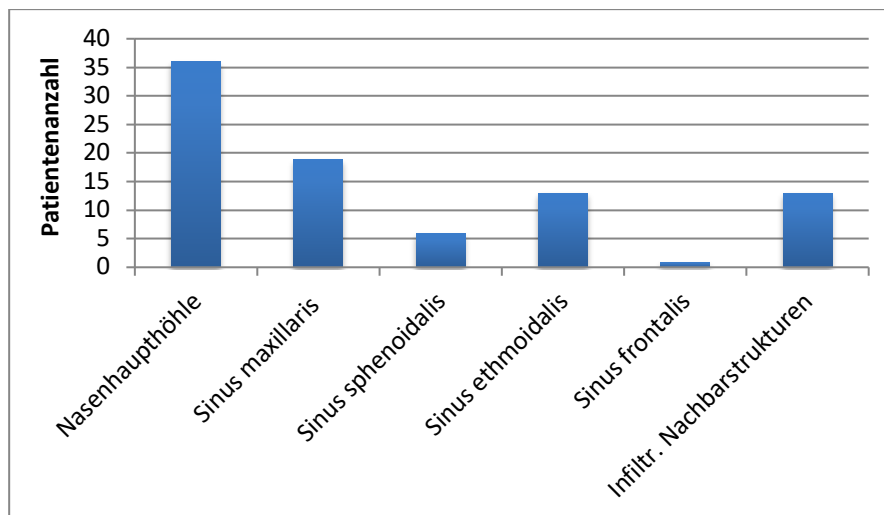


Abbildung 4: Häufigkeit der Tumorlokalisationen insgesamt für Karzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen

### 3.2 Plattenepithelkarzinome

36 Patienten des Gesamtkollektivs hatten Plattenepithelkarzinome. Männer (n=22) waren häufiger betroffen als Frauen (n=14), wobei Männer durchschnittlich mit 57 Jahren bei Erstdiagnose etwas jünger waren als Frauen mit 63 Jahren. In der Jahresverteilung lässt sich, wie bereits für das Gesamtkollektiv beschrieben, eine Zunahme der Erstdiagnosen ab 2014 feststellen (Abb. 5).

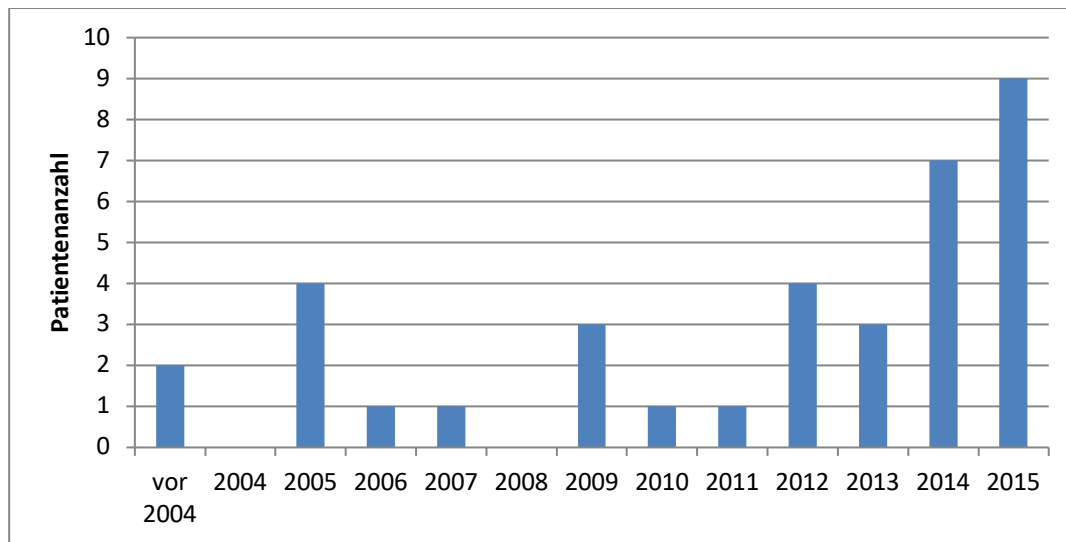


Abbildung 5: Jahresverteilung Erstdiagnose Plattenepithelkarzinom

#### 3.2.1 Risikofaktoren

Bei der Analyse des Zigarettenkonsums bestätigt sich das Ergebnis aus der Analyse des Gesamtpatientenkollektivs. Es waren mehr Raucher (n=18) als Nichtraucher (n=13) unter den Patienten vertreten, jedoch waren hier bei 5 Patienten keine Angaben zum Nikotinkonsum in der Patientendokumentation vermerkt. Unter den Rauchern waren 72 % männliche und 28 % weibliche Patienten. Der durchschnittliche Konsum lag bei Männern bei 31 pack years und bei Frauen bei 34 pack years.

Auch bei der Untersuchung des Alkoholkonsums bestätigte sich, wie auch bereits in der Untersuchung des Gesamtpatientenkollektivs, dass die meisten der Patienten (n=22) angaben, keinen Alkohol zu trinken. 3 Patienten berichteten über gelegentlichen Alkoholkonsum, 1 Patient über wöchentlichen und 4 Patienten über täglichen Alkoholkonsum. Bei 6 Patienten wurden keine Angaben zum Alkoholkonsum dokumentiert.

Da eine erhöhte Nickel- und Chrombelastung einen Risikofaktor für Plattenepithelkarzinome darstellen kann, wurden die Berufe der Patienten auch auf dieses potenzielle Risiko hin untersucht. Hierbei fiel auf, dass 3 Patienten diesen Risikofaktoren ausgesetzt gewesen sein könnten, als Werkzeugmacher, als Leichtmetallschlosser und als Maler.

### 3.2.2 Symptome

Alle Symptome, die bei Erstvorstellung bestanden und dokumentiert wurden, wurden in die Analyse mit einbezogen (Abb. 6). Am häufigsten berichteten Patienten bei der Erstdiagnose eines Plattenepithelkarzinoms über störende großenprogreidente endonasale Raumforderungen (n=18), welche in den meisten Fällen von Schmerzen (n=6) und Blutungen (n=8) begleitet wurden. In 10 Fällen wurde von einer Nasenatmungsbehinderung berichtet, in einem Fall von Epiphora und in einem Fall von Rhinorrhoe. Bei insgesamt 6 Patienten wurden bei Erstdiagnose in der HNO-Klinik Marburg keine Angaben zu Symptomen dokumentiert.

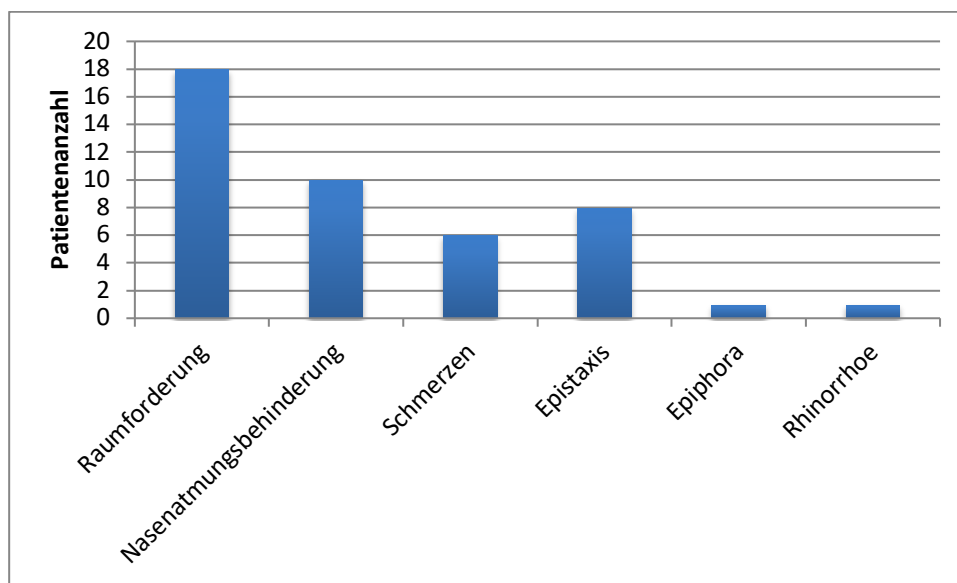


Abbildung 6: Symptome bei Erstdiagnose Plattenepithelkarzinom

### 3.2.3 Diagnostische bildgebende Verfahren

Es wurden bei insgesamt 35 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhle diagnostische bildgebende Verfahren angewendet. Bei einem Patienten fehlten die Angaben in der Dokumentation, da die Erstdiagnose vor 2000 stattfand.

Bei Erstdiagnose wurde zur Darstellung der Nasennebenhöhlen bei 18 Patienten ein CT-Gesichtsschädel/NNH durchgeführt, bei 3 Patienten ein CT-Schädel und bei zwei Patienten eine digitale Volumentomographie (DVT). Darüber hinaus wurden bei 23 Patienten zur Darstellung des Tumors ein MRT-Gesichtsschädel/NNH durchgeführt und bei 10 Patienten ein MRT-Schädel. Zum weiteren Staging wurde bei 11 Patienten ein CT-Hals, bei 7 Patienten ein MRT-Hals, bei 22 Patienten ein CT des Thorax und bei 2 Patienten ein CT-Abdomen durchgeführt. Eine Sonographie des Halses wurde bei den Patienten regelhaft bei Erstdiagnose durchgeführt.

Im weiteren Krankheitsverlauf wurden bei vielen Patienten, zum einem zum Ausschluss eines Rezidivs, aber auch zur regulären Tumornachsorge, weitere Bildgebungen im Universitätsklinikum Marburg durchgeführt. So wurde bei 7 Patienten ein erneutes CT-Gesichtsschädel/NNH durchgeführt und bei 3 Patienten ein erneutes CT-Schädel. Ein MRT-Gesichtsschädel/NNH wurde bei 7 Patienten durchgeführt und bei 5 Patienten ein MRT-Schädel. Bei einem Patienten erfolgte aufgrund der Tumorausbreitung ein MRT-Orbita. Im Rahmen eines Re-Stagings wurde bei 5 Patienten ein CT-Thorax veranlasst, bei einem Patienten ein MRT des Halses und bei zwei Patienten ein CT des Halses. Es ist anzumerken, dass die Bildgebung bei einigen Patienten in radiologischen Instituten außerhalb des Universitätsklinikums Marburg durchgeführt wurde, und eine vollständige Auflistung aller Bildgebungen daher erschwert ist. Die folgende Graphik stellt die Verteilung von CT und MRT bei Erstdiagnose und im weiteren Krankheitsverlauf noch einmal genauer dar (Abb. 7, 8).

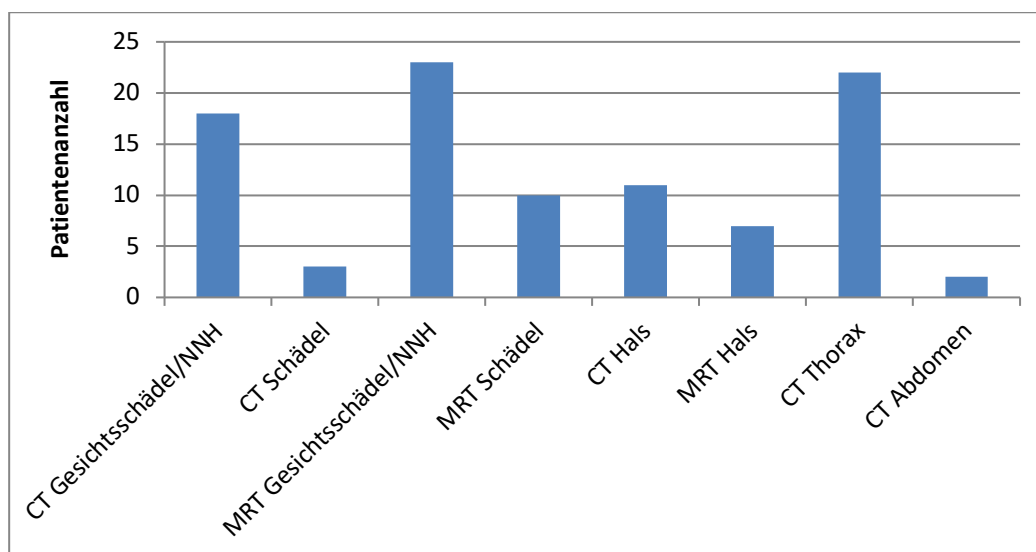


Abbildung 7: Diagnostische bildgebende Verfahren bei Erstdiagnose eines Plattenepithelkarzinoms

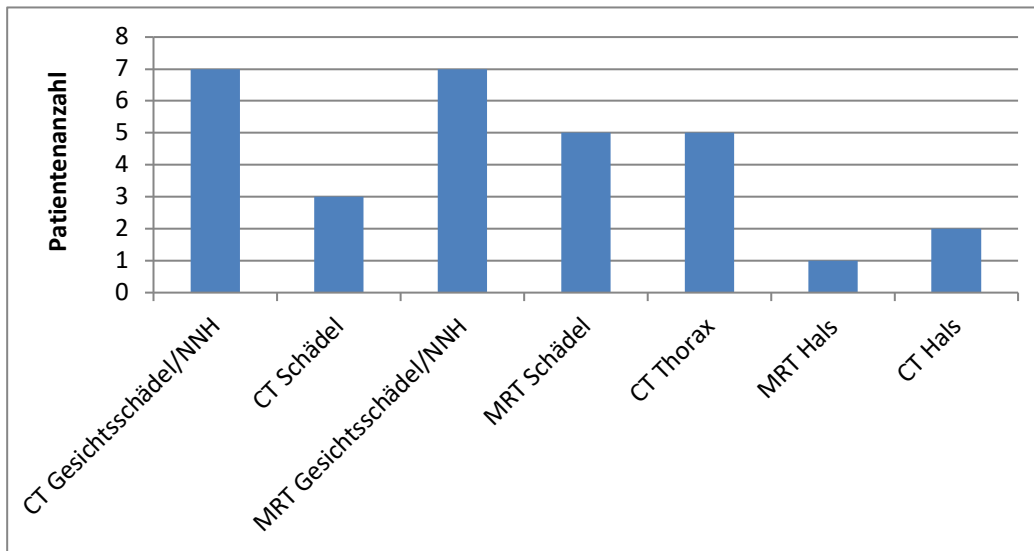


Abbildung 8: Diagnostische bildgebende Verfahren im weiteren Krankheitsverlauf

### 3.2.4 Lokalisation

Für Plattenepithelkarzinome wurde ebenfalls eine genauere Aufgliederung der einzelnen Tumorlokalisationen erstellt. Bei insgesamt 28 Patienten war nur die Nasenhaupthöhle vom Tumor befallen, bei 7 Patienten nur die Nasennebenhöhlen und bei einem Patienten sowohl Nasenhaupt- als auch Nasennebenhöhle. In Bezug auf die Nasenhaupthöhle war hier im speziellen bei 16 Patienten das Vestibulum nasi betroffen und bei 3 Patienten das Nasenseptum. Von den insgesamt 8 Patienten, bei denen der Tumor in den Nasennebenhöhlen lokalisiert war, war bei allen Patienten der Sinus maxillaris betroffen. Der Sinus ethmoidalis war zusätzlich bei 2 Patienten vom Tumor befallen und bei einem Patienten der Sinus sphenoidalis. Bei insgesamt 5 Patienten war bei Diagnosestellung bereits eine Infiltration von knöchernen Strukturen (n=4; Schädelbasis, Hartgaumen, Fossa pterygopalatina, Fossa infratemporalis) oder der Orbita (n=3) festzustellen. Diese ging in 4 Fällen von einem Karzinom der Nasennebenhöhlen und in einem Fall von einem Karzinom der Nasenhaupthöhle aus. Abbildung 9 stellt die Verteilung der Lokalisationen insgesamt noch einmal graphisch dar.

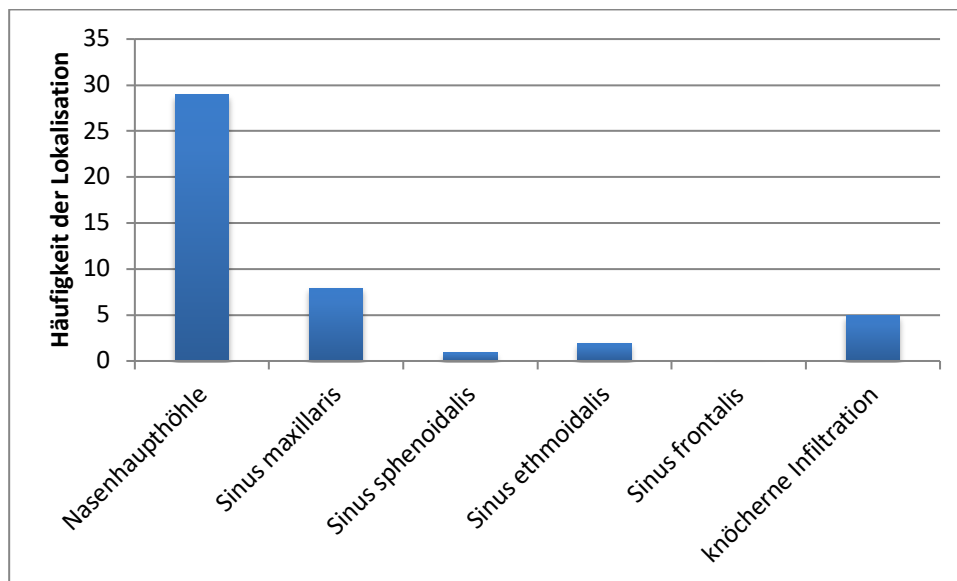


Abbildung 9: Lokalisation der Plattenepithelkarzinome

### 3.2.5 Grading und TNM-Stadien

Fast zwei Drittel (64 %) der Patienten wiesen bei Erstdiagnose ein mäßig differenziertes Karzinom auf. Ein gut differenziertes Karzinom wurde bei 6 % der Patienten diagnostiziert und schlecht differenzierte Karzinome bei insgesamt 30 %. Bei 3 Patienten wurde im histopathologischen Befund kein Grading angegeben.

Die TNM-Stadien wurden anhand der Tabellen 1-4 analysiert. Da in unserer Analyse keine Plattenepithelkarzinome mit der primären Lokalisation in Sinus frontalis und sphenoidalis vorkamen, konnten die Karzinome der Nasennebenhöhlen anhand der Klassifikation in Tabelle 1 eingeteilt werden. Von den Patienten mit Karzinomen des Sinus maxillaris stellten sich die meisten (n=5) bereits mit einem Stadium T4 vor, seltener auch im Stadium T3 (n=2) und ein Patient im Stadium T1. Bei 88 % (n=7) der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Nasennebenhöhlen lag also ein Tumorstadium T3-4 vor. Patienten mit Karzinomen, welche in Nasenhaupthöhle und Siebbeinzellen lokalisiert waren, wurden am häufigsten im Stadium T1 (n=15) und T2 (n=12) diagnostiziert (vgl. Abb. 10, 11 und 12). Ein Patient befand sich bei Diagnosestellung bereits im Stadium T4. Von den Patienten, bei denen der Tumor in der Nasenhaupthöhle lokalisiert war, lag also bei 96 % (n=27) der Plattenepithelkarzinome ein Tumorstadium T1-2 vor. Von den 6 Patienten, bei denen bei Erstdiagnose das Stadium T4 vorlag, war bei 4 Patienten ein schlecht differenziertes Karzinom, und bei 2 Patienten ein mäßig differenziertes Karzinom festgestellt worden. Bei Erstdiagnose



lagen bei 6 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhle cervikale Lymphknotenmetastasen vor. Bei 3 Patienten lag ein N1- und bei 3 Patienten ein N2-Status vor. Zudem lagen bei 3 Patienten bei Diagnosestellung bereits Fernmetastasen vor (Abb. 12). Näheres zu Lymphknoten- und Fernmetastasen der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen wird unter 3.2.8. erläutert.

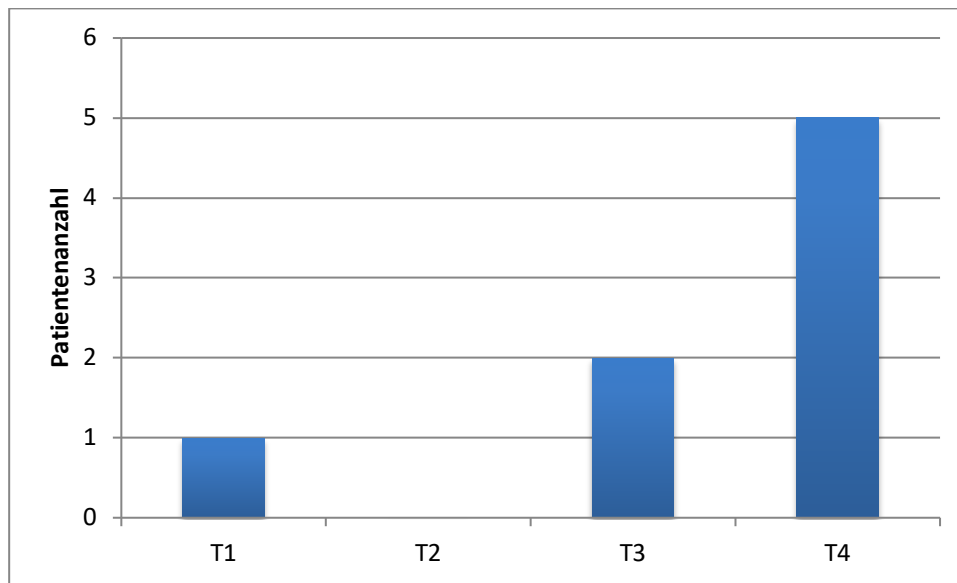


Abbildung 10: T-Stadien der Plattenepithelkarzinome der Kieferhöhle

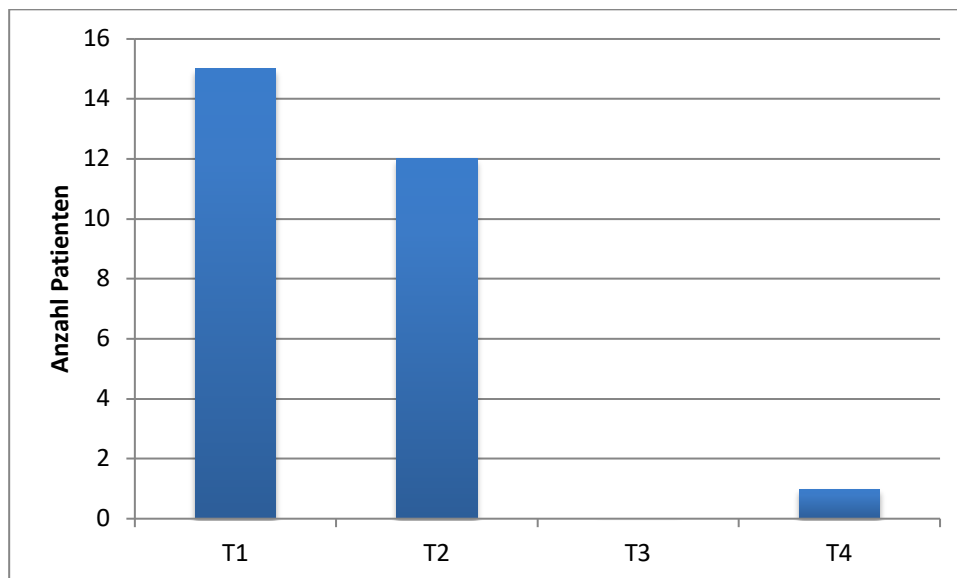


Abbildung 11: T-Stadien der Plattenepithelkarzinome der Nasenhaupthöhle und Siebbeinzellen

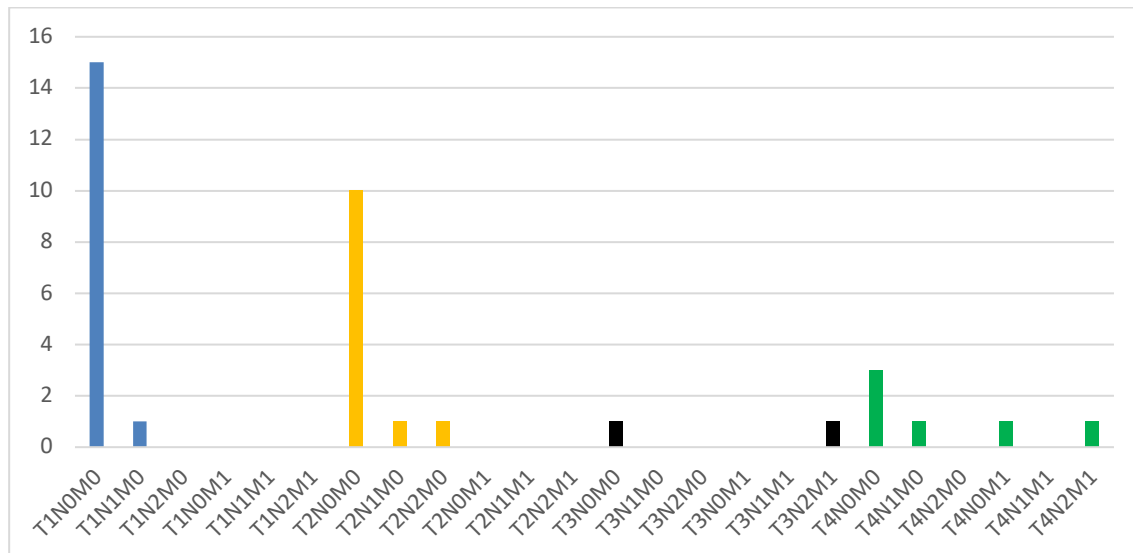


Abbildung 12: TNM-Stadien bei Erstdiagnose eines Plattenepithelkarzinoms der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen

### 3.2.7 Therapien

34 der 36 an einem Plattenepithelkarzinom erkrankten Patienten wurden nach Diagnosestellung primär operativ versorgt. Lediglich bei zwei Patienten wurde eine primäre Radiochemotherapie eingeleitet. Im Folgenden werden die Therapien jeweils für die Gruppen der Patienten mit Tumoren der inneren Nase (Vestibulum nasi und Nasenhaupthöhle) und der Nasennebenhöhlen betrachtet.

Bis auf einen Fall wurden alle Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der inneren Nase (Vestibulum nasi und Nasenhaupthöhle) operativ versorgt. Hiervon wurden 20 Patienten primär über eine laterale Rhinotomie operiert sowie bei drei Patienten ein endonasal-endoskopischer Zugang gewählt. Bei 4 Patienten musste ein erweiterter Zugang von außen, im Sinne einer Ablatio oder Teilablatio nasi, gewählt werden. In der histopathologischen Untersuchung konnte bei 19 Patienten eine R0-Resektion festgestellt werden, bei 2 Patienten bestand eine R1-Resektion und bei 7 Patienten konnte rein histopathologisch eine R0-Resektion nicht eindeutig gesichert werden. Bei diesen Patienten wurde eine klinische Einschätzung der Resektion empfohlen bzw. der R-Status war aus den Patientenakten nicht eindeutig nachvollziehbar.

Bei 5 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Nasenhaupthöhle wurde aufgrund eines auffälligen Lymphknotenstatus in der sonographischen Untersuchung eine Neck dissection durchgeführt. Hierbei zeigte sich bei 2 Patienten ein pN1-Status, bei einem

Patienten ein pN2b Status und bei zwei Patienten ein pN0-Status. Die durch die Tumorresektion bedingten Wunddefekte wurden bei 9 Patienten durch eine Lappenplastik gedeckt. Hierbei wurde bei 6 Patienten ein Stirnlappen, bei einem Patienten ein Wangenverschiebelappen und bei einem Patienten ein freies Hauttransplantat aus der Supraklavikularrektion verwendet. Bei einem Patienten war ein Insellappen angewendet worden, und bei 3 weiteren war Ohrknorpel zur Rekonstruktion der Nase verwendet worden. Zwei Patienten wurden postoperativ mit einer Epithese versorgt. Eine adjuvante Radiatio kam bei 10 Patienten postoperativ zum Einsatz, wobei die Gesamtherddosis (GHD) bei durchschnittlich 50-64 Gy lag. Bei einem Patienten konnten von den geplanten 64 Gy nur 26 Gy durchgeführt werden, da der Patient während der Therapie verstarb. In einem Falle war aufgrund von perineuralem Tumorwachstum eine adjuvante Radiochemotherapie empfohlen worden; der Patient hatte die Chemotherapie jedoch abgelehnt, weshalb nur die adjuvante Radiotherapie erfolgt war. Bei einem Patienten wurde aufgrund einer R1-Situation trotz zweifacher Nachresektion eine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt. Diese bestand aus einer Kombination von 5-Fluoruracil ( $600\text{mg}/\text{m}^2$  KOF) und Cisplatin ( $20\text{mg}/\text{m}^2$  KOF) mit einer Bestrahlung von 64 Gy.

Bei einem weiteren Patienten wurde aufgrund des ausgedehnten intrakraniellen und intraorbitalen Tumorwachstums eine primäre Radiochemotherapie eingeleitet. Diese bestand aus einer Kombination von 5-Fluoruracil ( $600\text{mg}/\text{m}^2$  KOF Tag 1-5) und Cisplatin ( $30\text{mg}/\text{m}^2$  KOF weekly) sowie einer Bestrahlung mit 72 Gy. In Abb. 13 sind die Verteilungen auf die verschiedenen Therapieansätze der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Nasenhaupthöhle graphisch dargestellt.

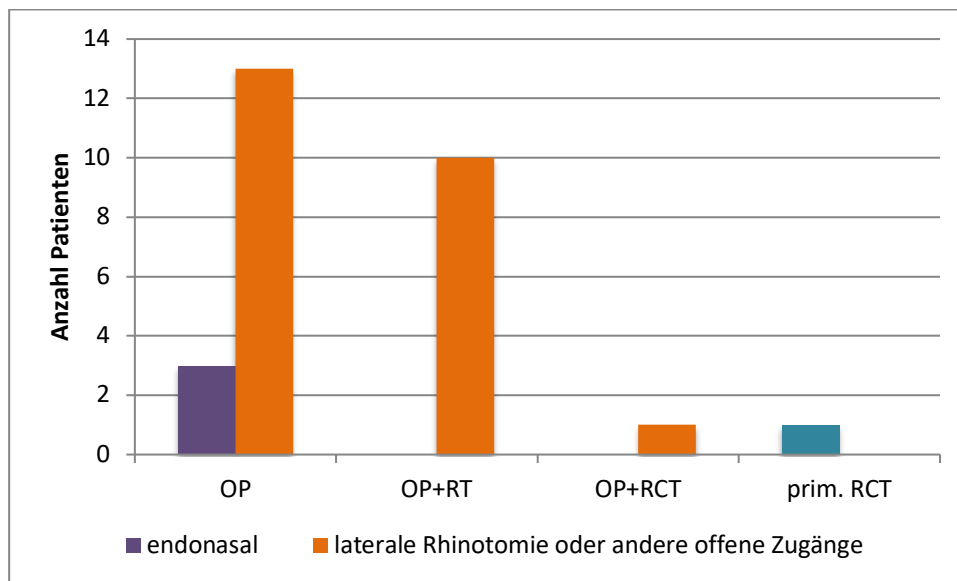


Abbildung 13: Therapien der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Nasenhaupthöhle

7 der 8 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Nasennebenhöhlen wurden nach Erstdiagnose primär operativ versorgt. Hierbei wurde bei 3 Patienten ein endonasal-endoskopischer Zugang gewählt. Aufgrund des ausgedehnten Tumorwachstums fand bei zwei Patienten lediglich ein Debulking des Tumors statt. Bei 4 Patienten wurde ein erweiterter Zugang von außen im Sinne einer Maxillektomie/Hemimaxilektomie oder Jochbeinteilresektion gewählt. Bei einem Patienten musste aufgrund einer Orbita-Infiltration eine Exenteratio orbitae durchgeführt werden.

Eine R0-Resektion konnte nur bei 2 Patienten erzielt werden, hiervon in einem Fall durch eine rein endonasale und in dem anderen Fall durch eine offene Chirurgie. Bei allen anderen bestand postoperativ eine R1-Resektion. Bei zwei Patienten lag eine R2-Resektion vor, da die Operation nur im Sinne eines Tumor-Debulkings durchgeführt worden war.

Eine selektive Neck dissection wurde bei 2 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Nasennebenhöhlen durchgeführt. Hierbei zeigte sich bei einem Patienten ein pN2b- und bei einem Patienten ein pN0-Status.

Ein Patient wurde postoperativ mit einer Epithese versorgt, bei einem Patienten wurde durch die Kollegen der MKG eine Obturatorplatte angepasst.

Bei 3 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Nasennebenhöhlen wurde eine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt; bei zwei Patienten war zuvor ein Tumorebulking erfolgt. Die Chemotherapie bestand bei zwei Patienten aus einer Kombination aus 5-Fluoruracil (600mg/m<sup>2</sup> KOF Tag 1-5) und Mitomycin-C (10mg/m<sup>2</sup> KOF Tag 5+36) sowie einer Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 50 Gy bzw. 66,6 Gy. Bei dem dritten Patienten waren nach der Tumorexstirpation, aufgrund von fraglich verbleibendem Restgewebe, Brachytherapie-Applikatoren in die Kieferhöhle eingebracht worden (22 Gy, Isodosis 80 %) und eine anschließende adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt worden. Diese bestand aus einer Kombination von Cisplatin (100mg/m<sup>2</sup> KOF Tag 21) und einer Bestrahlung mit 62,4 Gy. Eine adjuvante Radiatio wurde bei zwei Patienten durchgeführt. Da diese jedoch nicht im Uniklinikum Marburg selbst stattfanden, lagen hierzu bei der Ergebnung der Daten keine genaueren Unterlagen vor.

Bei einem Patienten musste aufgrund einer Tumordinfiltration der Fossa pterygopalatina und Fossa infratemporalis sowie fraglicher Schädelbasisinfiltration eine primäre Radiochemotherapie eingeleitet werden. Diese setzte sich aus Cisplatin (30mg/m<sup>2</sup> KOF), 5-Fluoruracil (600mg/m<sup>2</sup> KOF) und Bestrahlung (GHD 70,2 Gy) zusammen. Abbildung 14 stellt die verschiedenen Therapieansätze der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Nasennebenhöhlen dar.

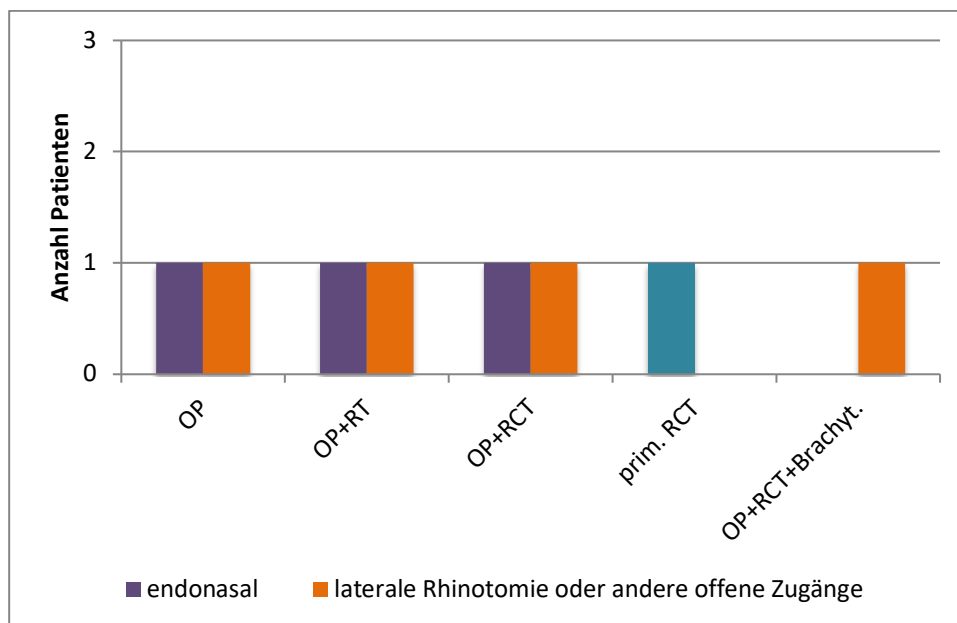


Abbildung 14: Therapien von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Nasennebenhöhlen

### 3.2.8 Outcome und Metastasen

Von den Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Nasenhaupthöhle und des Vestibulum nasi hatten insgesamt 4 Patienten cervikale Lymphknotenmetastasen. Bei drei Patienten konnten diese im Rahmen der bei Erstdiagnose durchgeführten Neck dissection festgestellt werden. Hierbei zeigte sich bei 2 Patienten ein pN1-Status und bei einem Patienten ein pN2b-Status. Bei einem weiteren Patienten entwickelten sich im 3. Jahr nach Diagnosestellung progrediente cervikale Lymphknotenmetastasen (cNx, das N-Stadium wurde nicht näherer klassifiziert). Der Patient verstarb wenige Wochen später. Von den Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Nasennebenhöhle hatten 4 Patienten cervikale Lymphknotenmetastasen. Bei drei Patienten lagen diese bereits bei Diagnosestellung vor. Hierbei waren durch die präoperativen bildgebenden Verfahren bei einem Patienten ein cN1 und einem weiteren ein cN2 Befund festgestellt worden. Bei einem weiteren Patienten waren die Lymphknotenmetastasen durch eine Neck dissection gesichert worden (pN2). Zudem entwickelte ein weiterer Patient 10 Jahre nach Diagnosestellung cervikale Lymphknotenmetastasen (cNx, das N-Stadium wurde nicht näherer klassifiziert).

Von allen Patienten, welche an einem Plattenepithelkarzinom der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhle erkrankten, hatten insgesamt 5 Patienten Fernmetastasen. Bei drei Patienten bestanden diese bereits bei Diagnosestellung. Bei zwei Patienten waren pulmonale Fernmetastasen festgestellt worden, diese Patienten verstarben beide innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung. Bei einem weiteren Patienten waren bei Erstdiagnose ossäre und hepatische Fernmetastasen diagnostiziert worden. Der Patient verstarb 2 Monate nach Diagnosestellung. Bei einem Patienten hatten sich im dritten Jahr nach Diagnosestellung hepatische und pulmonale Fernmetastasen gebildet; der Patient verstarb nach wenigen Monaten. Für einen Patienten lagen die Verlaufsdaten über einen Zeitraum für mehr als 10 Jahre vor. Hier konnten im 10. Jahr nach Diagnosestellung pulmonale Metastasen festgestellt werden. Die Abbildungen 15 und 16 stellen das Auftreten von cervikalen Lymphknotenmetastasen sowie Fernmetastasen bei Erstdiagnose, aufgeteilt für Tumore der Nasenhaupthöhle (innere Nase mit Vestibulum nasi) sowie der Nasennebenhöhlen, noch einmal graphisch dar. Es wurde unterschieden nach Patienten mit rein cervikalen Lymphknotenmetastasen (N+M0), mit alleinigen Fernmetastasen (N0M+), Patienten welche sowohl cervical als auch fernmetastasiert waren (N+M+) sowie Patienten ohne jegliche Metastasierung (N0M0).

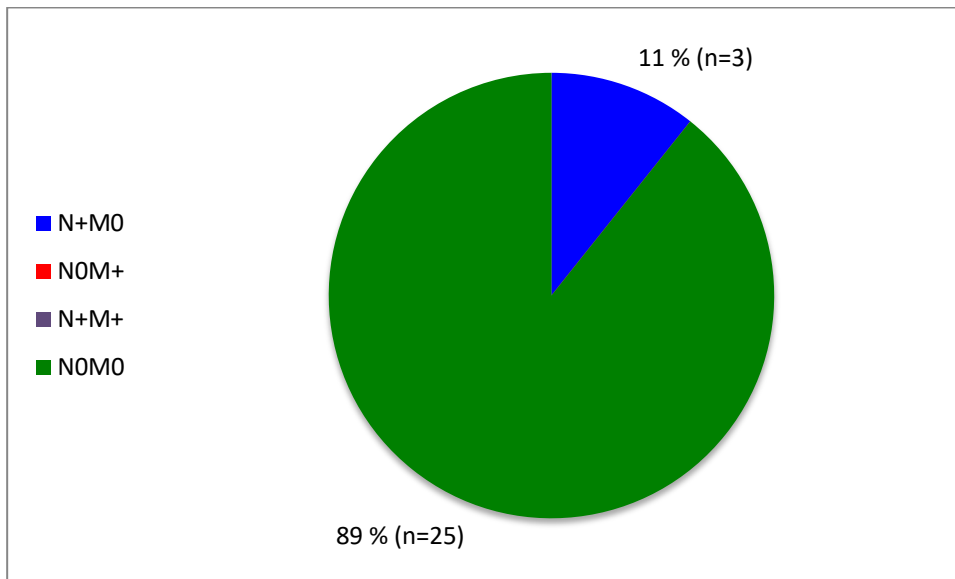


Abbildung 15: Metastasierung der Tumoren der Nasenhaupthöhle bei Erstdiagnose

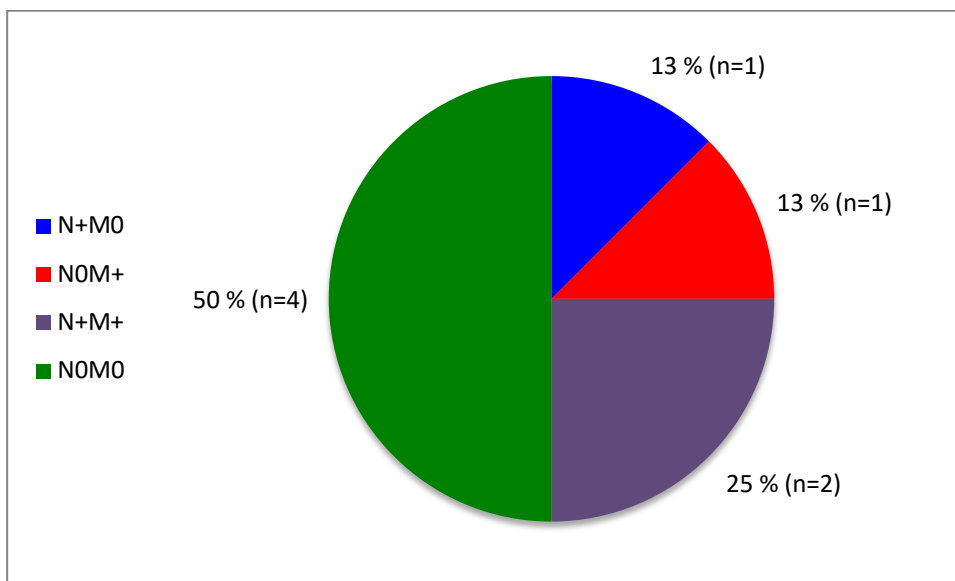


Abbildung 16: Metastasierung der Tumoren der Nasennebenhöhlen bei Erstdiagnose

Um das Outcome genauer auswerten zu können, wurden die Patienten zu den Zeitpunkten 1, 2 und 5 Jahre nach Erstdiagnose bezüglich des Auftretens von Rezidiven, Metastasen und Exitus letalis analysiert. Als Limitation bei dieser Auswertung stellte sich heraus, dass viele Patienten nicht regelmäßig zur Tumornachsorge kamen und einige sich sogar nach der Operation gar nicht mehr vorstellten, weswegen bei einigen Patienten die Daten für die Folgejahre fehlen. Des

Weiteren wurden viele Patienten erst 2014 bzw. 2015 diagnostiziert, sodass bei Beendigung der Erhebung noch keine Langzeitdaten zu diesen Patienten vorlagen.

Im ersten Jahr nach Diagnosestellung waren 25 Patienten, welche an einem Plattenepithelkarzinom der Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhle erkrankt waren, rezidivfrei. Bei 6 Patienten war insgesamt ein Rezidiv diagnostiziert worden und insgesamt 6 Patienten waren verstorben. Hierzu ist zu sagen, dass ein Patient an einem Herzinfarkt und ein anderer an einer Peritonitis verstarb, d.h. unabhängig von ihren Tumorleiden.

Für das zweite Jahr nach Diagnosestellung konnte für 21 Patienten rezidivfreies Überleben festgestellt werden. Bei insgesamt 6 Patienten wurde in diesem Zeitraum das Vorliegen eines Tumorrezidivs dokumentiert. Bei 3 Patienten persistierte das Tumorrezidiv und bei 3 Patienten war es im Verlauf des zweiten Jahres nach Erstdiagnose neu diagnostiziert worden. Ein Patient, bei dem ein Rezidiv festgestellt worden war, verstarb in Folge der Tumorerkrankung. Darüber hinaus wurden 4 Patienten in einem hochpalliativen Status ins häusliche Umfeld entlassen. Es liegt nahe, dass auch diese Patienten an ihnen Tumorleiden verstorben sind, da keine weiteren Verlaufsdaten vorliegen. Für das zweite Jahr nach Diagnosestellung liegen für 5 Patienten keine auswertbaren Daten vor.

Für das 5. Jahr nach Diagnosestellung wurde bei 10 Patienten Rezidivfreiheit dokumentiert. Zwei Patienten waren in dem Zeitraum an ihrem Tumorleiden verstorben, ein weiterer war in einem palliativen Setting entlassen worden. Bei einem Patienten waren neue cervikale Lymphknotenmetastasen diagnostiziert worden, und bei einem Patienten neue Fernmetastasen. Für 15 waren für diesen Zeitraum keine verwertbaren Daten verfügbar.

Für wenige Patienten gab es zum Zeitpunkt der Erhebung Daten, welche über den Zeitraum von 5 Jahren hinaus gingen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass für mehrere Patienten auch nach diesem Zeitraum noch Ereignisse dokumentiert wurden. So entwickelte ein Patient im 10. Jahr nach Erstdiagnose ein Lokalrezidiv und Fernmetastasen. Ein weiterer Patient entwickelte im 10. Jahr cervikale Lymphknotenmetastasen. Abbildung 17 stellt das tumorfreie Überleben der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom als Kaplan-Meier-Kurve dar.



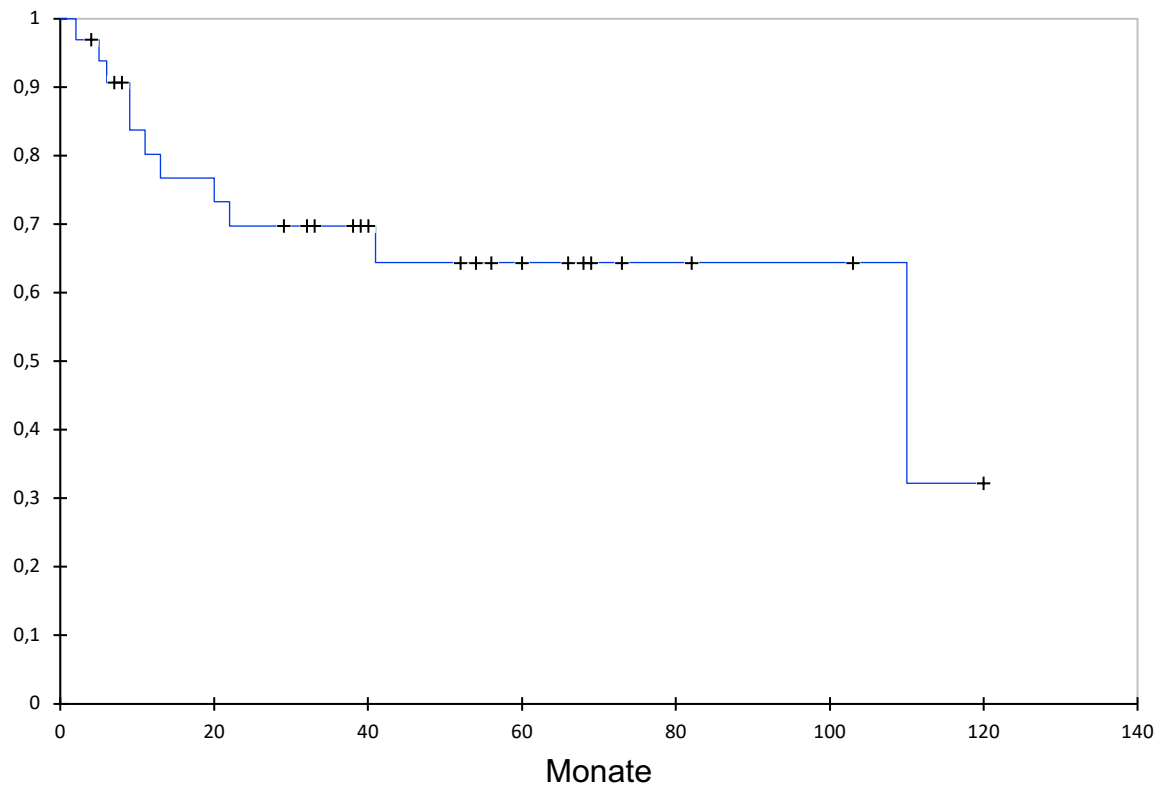


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für rezidivfreies Überleben von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhle. Berücksichtigt wurden nur 33 Patienten bei denen nach initialer Therapie Tumorfreiheit vorlag.

Insgesamt entwickelten 10 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen ein Tumorrezidiv. Zudem wurden bei 2 Patienten cervikale Rezidiv-Lymphknotenmetastasen festgestellt. Hiervon war initial bei 4 Patienten ein T1-Stadium, bei 3 Patienten ein T2-, bei einem Patienten ein T3- und bei 3 Patienten ein T4-Stadium festgestellt worden. Zu einem Patienten war kein eindeutiges T-Stadium bei Erstdiagnose dokumentiert worden. Von den 10 Patienten, bei denen ein Tumorrezidiv vermerkt wurde, war initial bei 6 Patienten eine R0-Resektion, bei einem eine R1-Resektion und bei einem weiteren eine R2-Resektion durchgeführt worden. Bei einem Patienten war klinisch von einer R0-Resektion ausgegangen worden, nachdem der histopathologische Befund nicht sicher R0 zeigen konnte und daher zu einer klinischen Einschätzung des R-Status geraten hatte. Bei einem war der R-Status nicht eindeutig nachvollziehbar. Bei den Patienten, bei denen ein Tumorrezidiv auftrat, war bei 5 Patienten initial eine Operation ohne weitere Adjuvantz erfolgt. Bei 2 Patienten war eine Radiotherapie, bei 2 Patienten eine Radiochemotherapie und bei einem eine primäre Radiochemotherapie erfolgt. Nach der Diagnose des Tumorrezidivs war bei 5 Patienten

eine rein chirurgische Therapie erfolgt. So wurde bei einem Patienten eine Ablatio nasi durchgeführt, bei einem Patienten erfolgte eine Teilablation nasi. Bei einem Patienten war eine Tumoresektion mit Hemimaxillektomie und Epithesenversorgung durchgeführt worden, der Patient verstarb ein Jahr später an Progress der Tumorerkrankung. Bei einem weiteren Patienten war eine endonasal-endoskopische Nachresektion erfolgt und eine anschließende Radiochemotherapie geplant, der Patient verstarb jedoch kurz nach der Operation. Eine Tumornachresektion mit einer anschließenden Radiotherapie war bei zwei Patienten mit einem Tumorrezidiv erfolgt. Bei einem Patienten erfolgte diese durch eine Neck dissection bei neu entwickelten Lymphknotenmetastasen sowie einer Radiatio mit 50 Gy. Der Patient entwickelte ein Jahr später pulmonale Fernmetastasen und verstarb kurz darauf. Bei einem weiteren Patienten erfolgt die Resektion des Rezidivs über eine laterale Rhinotomie, anschließend wurde eine Bestrahlung mit 50 Gy durchgeführt. Der Patient wurde bei Progress der Erkrankung palliativ in die häusliche Umgebung entlassen. Eine operative Therapie gefolgt von einer Radiochemotherapie erfolgte bei zwei Patienten nach der Diagnose des Tumorrezidivs. Bei einem Patienten erfolgte eine ausgedehnte chirurgische Therapie mit Rhinobasisrevision, transkranieller Tumoresektion sowie Frontobasisdeckung in Kooperation mit den Kollegen der Neurochirurgie. Anschließend erfolgte eine Radiochemotherapie mit 5-Fluoruracil ( $600\text{mg/m}^2$  KOF) und Cisplatin  $30\text{mg weekly}$  sowie einer Radiatio mit 72 Gy. Dieser Patient entwickelte anschließend eine Aspirationspneumonie und wurde im hochpalliativen Setting in die häusliche Umgebung entlassen. Bei einem weiteren Patienten war eine Nachresektion mittels lateraler Rhinotomie erfolgt, die Radiochemotherapie erfolgte im Anschluss jedoch nicht im Universitätsklinikum Marburg, weshalb keine genauen Daten zur Therapie vorlagen. Der Patient hatte zusätzlich zu dem Tumorrezidiv auch cervikale Lymphknotenmetastasen sowie pulmonale Fernmetastasen entwickelt und verstarb an respiratorischer Dekompensation. Eine alleinige Radiochemotherapie wurde nach Feststellung des Tumorrezidivs bei einem Patienten durchgeführt. Diese erfolgte mit 5-Fluoruracil ( $600\text{mg/m}^2$  KOF) und Mitomycin C ( $10\text{mg/m}^2$  Tag 5) und einer Radiatio mit 70,2 Gy. Für diesen Patienten konnte in den zwei darauffolgenden Jahren Tumorfreiheit dokumentiert werden.

Da viele Patienten im weiteren Verlauf sowohl ein Lokalrezidiv als auch cervikale Lymphknoten- und Fernmetastasen entwickelten, ist diese Verteilung zur besseren Übersicht in Tabelle 4 und Abb. 18 und 19 dargestellt. In Abbildung 18 und 19 wurde

betrachtet, bei welchen Patienten über den gesamten Krankheitsverlauf Lymphknoten- oder Fernmetastasen vorlagen und bei welchen zudem ein Rezidiv diagnostiziert wurde. Patienten, welche ein Tumorrezidiv entwickelten, wurden mit (r) vor dem Tumorstadium beschriftet. Wenn die Patienten zusätzlich zu dem Rezidiv Lymphknoten- oder Fernmetastasen entwickelten, wurden dies mit rN+M0 bzw. rN0M+ oder rN+M+ vermerkt. Bei dem angegebenen T-Stadium handelt es sich um das initiale T-Stadium. Zudem wurde in Tabelle 4 die mittlere Zeitspanne bis zum Auftreten des Rezidivs in Monaten hinzugefügt. Hierdurch wird die Verteilung von Patienten mit und ohne Tumorrezidiv und vor allem die zusätzlich zum Rezidiv aufgetretenen Metastasen verdeutlicht.

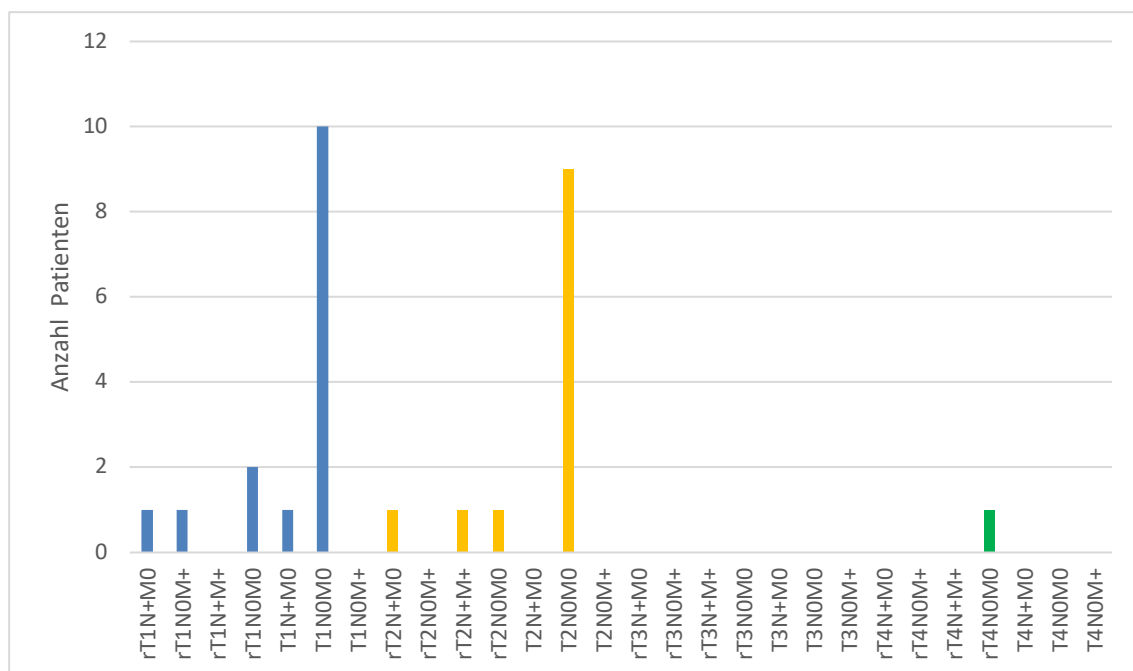


Abbildung 18: Metastasierung und Rezidive der Plattenepithelkarzinome der Nasenhaupthöhle im Verlauf

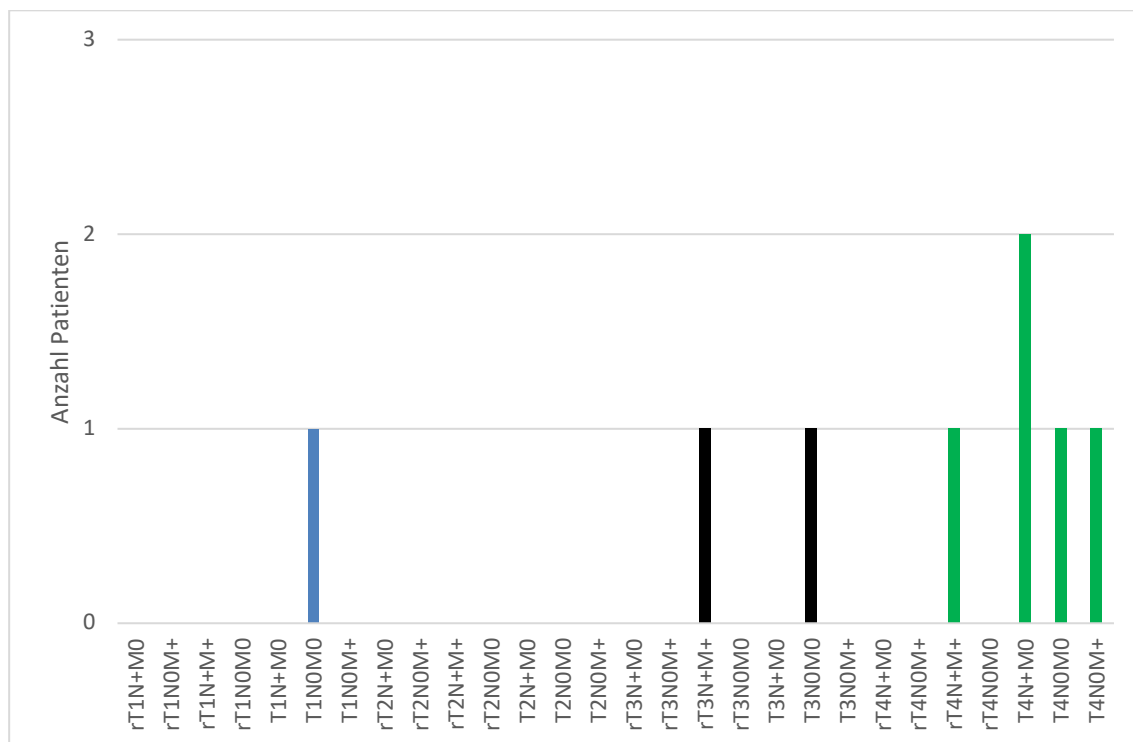


Abbildung 19: Metastasierung und Rezidive der Plattenepithelkarzinome der Nasennebenhöhle im Verlauf

Tabelle 4: Mittlere Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidiv-Plattenepithelkarzinoms

Rezidiv	Anzahl Patienten insgesamt	Mittlere Zeitspanne bis zum Rezidiv in Monaten	Tumorursprung aus NHH	Tumorursprung aus NNH
Lokalrezidiv	10	20,5	8	2
Lymphknotenrezidiv	2	77,5	1	1
Fernmetastasen	2	70	2	0

### **3.3. Adenokarzinome**

Über den Zeitraum der 10 untersuchten Jahre wurde in der HNO-Klinik des Universitätsklinikums Marburg bei insgesamt 15 Patienten ein Adenokarzinom der Nasennebenhöhlen festgestellt. Es wurden mehr Männer (n=9) als Frauen (n=6) behandelt, wobei die männlichen Patienten mit durchschnittlich 63 Jahren deutlich jünger waren als die weiblichen Patienten mit im Schnitt 77 Jahren. Über die Jahre verteilt waren die Neuerkrankungen stets relativ konstant verteilt mit im Durchschnitt 1-2 Fällen pro Jahr.

#### **3.3.1 Risikofaktoren**

Nur ein Patient mit einem Adenokarzinom der Nasennebenhöhlen war Raucher. Es waren 8 Patienten Nichtraucher und bei 6 Patienten fehlten die Angaben bezüglich des Nikotinkonsums. Ebenso verneinte die Mehrheit der Patienten jeglichen Alkoholkonsum, nur in einem Fall wurde gelegentlicher und in einem weiteren Fall täglicher Konsum angegeben.

Ein Risikofaktor für die Entwicklung von Adenokarzinomen der Nasennebenhöhlen ist das Arbeiten mit Hart- und Weichholz, und auch im untersuchten Kollektiv waren 40 % der erkrankten Patienten (n=6) als Schreiner tätig. Bei 3 der männlichen Patienten konnte den Akten die berufliche Tätigkeit nicht entnommen werden. Als berufliche Tätigkeit war bei allen 6 Patientinnen Hausfrau oder Rentnerin angegeben.

#### **3.3.2 Symptome**

Das häufigste Symptom war hier die Nasenatmungsbehinderung (n=7), in 5 Fällen begleitet von Rhinorrhoe. 3 Patienten berichteten von rezidivierender Epistaxis, und 2 weitere über rezidivierende Cephalgien. Bei einem Patienten bestand zusätzlich Epiphora. Bei 3 Patienten wurden keine Symptome bei Erstdiagnose dokumentiert (Abb. 20).

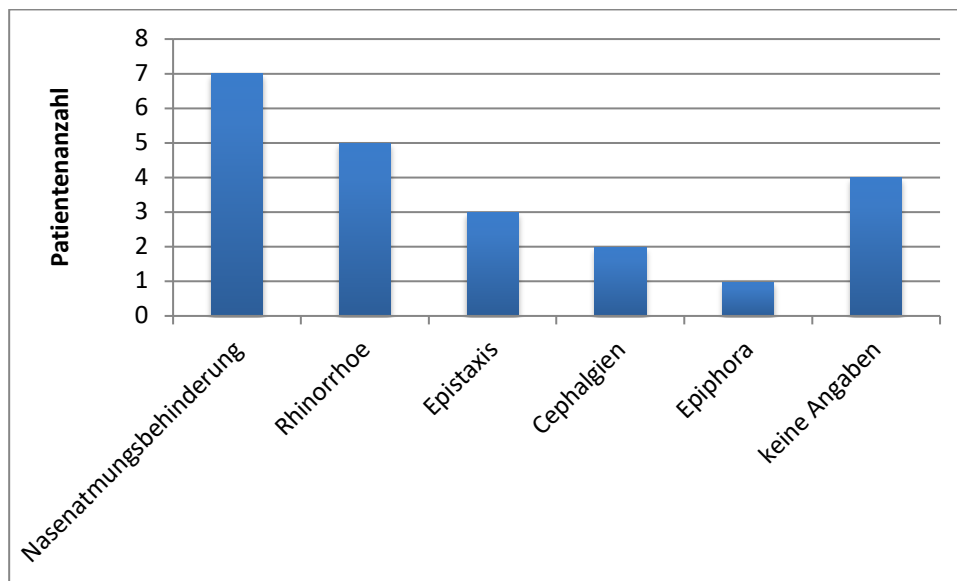


Abbildung 20: Symptome bei Erstdiagnose Adenokarzinom

### 3.3.3 Diagnostische bildgebende Verfahren

Auch für die Gruppe der Patienten mit Adenokarzinomen wurden die bildgebenden diagnostischen Verfahren bei Erstdiagnose und im Verlauf der Erkrankung genauer analysiert.

Zur Darstellung der Tumore wurde bei Erstdiagnose bei 14 Patienten ein CT-Gesichtsschädel/NNH, bei 6 Patienten ein MRT-Gesichtsschädel/NNH und bei 8 Patienten ein MRT-Schädel durchgeführt. Darüber hinaus wurde zum Staging bei Erstdiagnose bei 4 Patienten ein CT-Hals, bei 3 Patienten ein MRT-Hals und bei 7 Patienten ein CT-Thorax durchgeführt. Auch bei allen Patienten mit einem Adenokarzinom der Nasennebenhöhlen wurden sonographische Untersuchungen der Halsweichteile durchgeführt.

Im weiteren Krankheitsverlauf wurden darüber hinaus bei mehreren Patienten weitere Bildgebungen veranlasst. So wurde bei 5 Patienten erneut ein CT-Gesichtsschädel/NNH durchgeführt und bei einem Patienten ein CT-Schädel. Bei 5 Patienten wurde ein MRT-Gesichtsschädel/NNH durchgeführt, bei 5 Patienten ein MRT-Schädel und bei zwei Patienten ein MRT-Auge/Orbita. Darüber hinaus wurden im Rahmen eines Re-Stagings bei 2 Patienten ein MRT-Hals durchgeführt, bei 4 Patienten ein CT-Thorax und bei einem Patienten ein CT-Abdomen. Auch für Patienten mit einem Adenokarzinom der Nasennebenhöhlen ist anzumerken, dass die diagnostischen bildgebenden Verfahren

nicht ausschließlich am Universitätsklinikum Marburg durchgeführt wurden, und daher nicht der Anspruch auf gänzlich vollständige Daten erhoben werden kann. Abbildung 21 und 22 stellen diese Verteilung noch einmal graphisch dar.

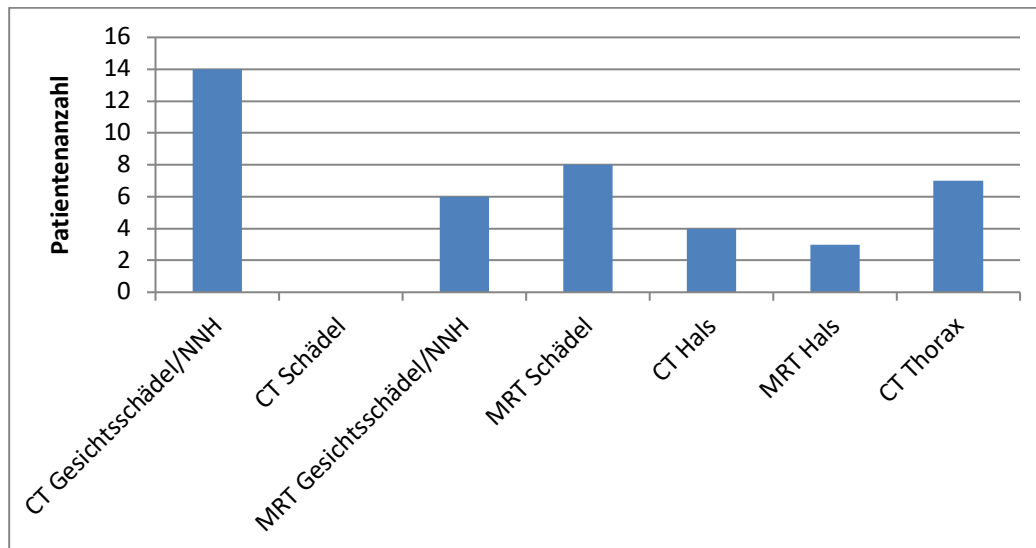


Abbildung 21: Bildgebende diagnostische Verfahren bei Erstdiagnose eines Adenokarzinoms

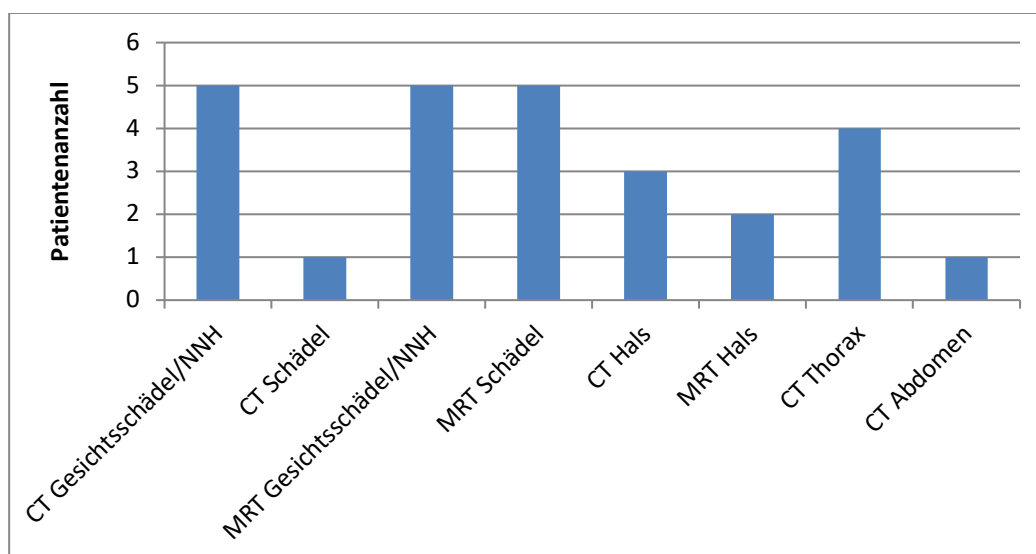


Abbildung 22: Bildgebende diagnostische Verfahren im weiteren Krankheitsverlauf

### 3.3.4 Lokalisation

Alle Adenokarzinome des untersuchten Patientenkollektivs waren im Bereich der Nasennebenhöhlen lokalisiert. Bei 6 Patienten lag zusätzlich ein Tumorbefall der Nasenhaupthöhle vor. In den meisten Fällen war die Ausbreitung des Tumors bereits

auf mehrere Nasennebenhöhlen ausgedehnt. Nur bei 3 Patienten war die Tumorausdehnung klar auf eine Nebenhöhle beschränkt. Der Sinus ethmoidalis war mit 9 Fällen die häufigste Lokalisation, gefolgt vom Sinus maxillaris mit 8 Fällen. Der Sinus sphenoidalis war bei 5 Patienten betroffen und der Sinus frontalis bei einem Patienten. Bei 3 Patienten lag bei Erstdiagnose bereits eine Infiltration der Orbita, bei 3 Patienten eine Infiltration knöcherner Strukturen (Kieferhöhlenwand/Maxilla, Fossa palatina) bzw. der Schädelbasis (und vordere Schädelgrube) und bei einem Patienten eine Infiltration sowohl von Orbita als auch der Schädelbasis vor. In Abb. 23 sind die erwähnten Tumorlokalisationen noch einmal graphisch dargestellt.

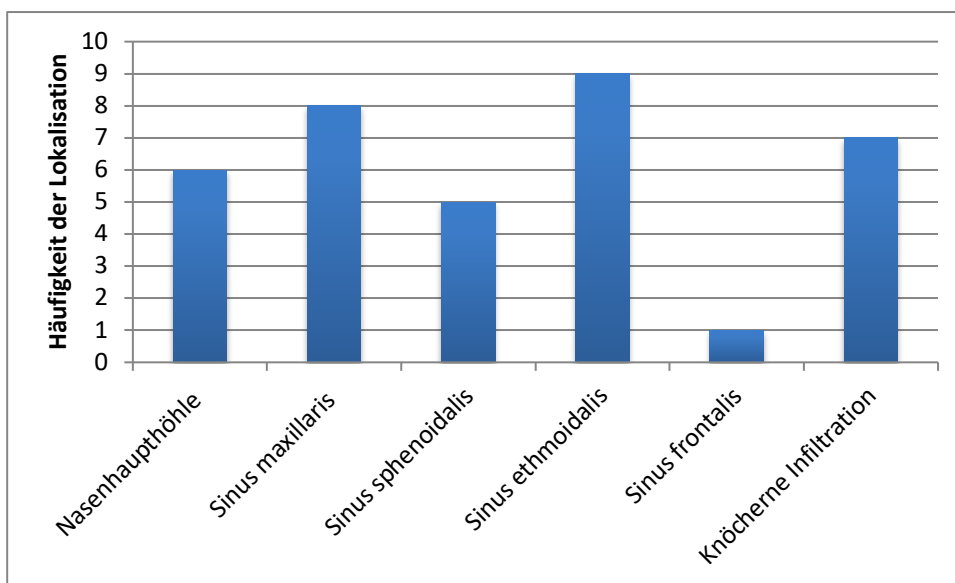


Abbildung 23: Tumorlokalisation der Adenokarzinome

### 3.3.5. Grading und TNM-Stadien

Es zeigte sich eine Verteilung von ca. 54 % mäßig differenzierten (G2), ca. 31 % gut differenzierten (G1) und 15 % schlecht differenzierten (G3) Tumoren. Des Weiteren wurde das TNM-Stadium (siehe Tabelle 1-3) untersucht. Die meisten Adenokarzinome befanden sich hiernach bei Erstdiagnose bereits in einem Tumorstadium T3 (n=4) oder T4 (n=7). Weitaus seltener wurde ein Tumorstadium T1 (n=3) oder T2 (n=1) festgestellt. Zudem lagen bei einem Patient bei Erstdiagnose cervikale Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen vor. Bei allen anderen Patienten lag somit bei Erstdiagnose ein N0M0-Stadium vor (vgl. Abb. 24). Näheres hierzu wird unter 3.3.7 beschrieben.



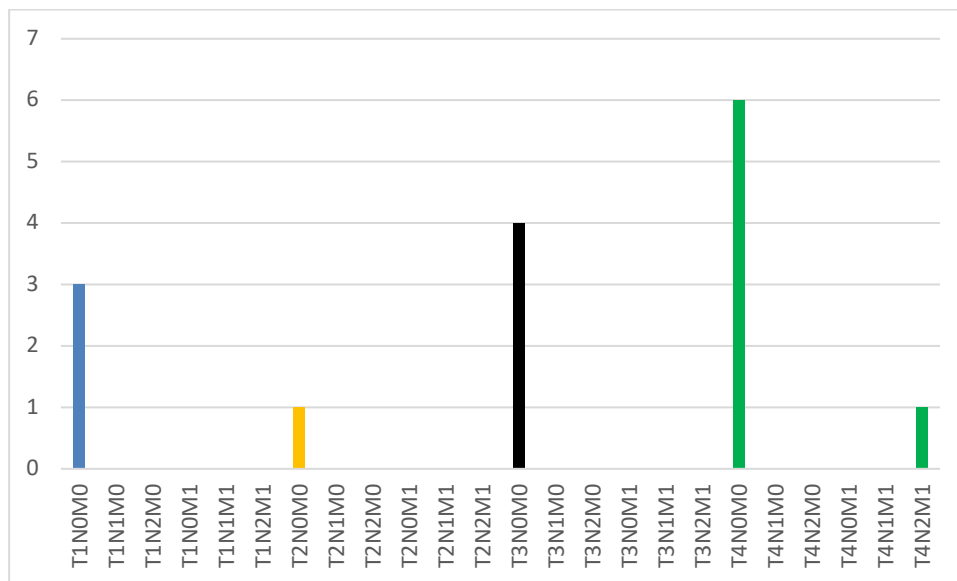


Abbildung 24: TNM-Stadien bei Erstdiagnose eines Adenokarzinoms

### 3.3.6 Therapien

Alle 15 Patienten mit einem Adenokarzinom der Nasennebenhöhle wurden operativ versorgt. Bei 4 Patienten wurde hierzu primär ein endonasal-endoskopischer Zugang gewählt und bei 7 Patienten erfolgte der chirurgische Zugang über eine laterale Rhinotomie. Bei 4 Patienten musste ein erweiterter Zugang gewählt werden. So wurde bei 3 Patienten eine Hemimaxillektomie durchgeführt. Bei einem Patienten erfolgte zudem eine Jochbeinteilresektion und bei insgesamt 3 Patienten erfolgte darüber hinaus eine Exenteratio orbitae. Bei einem Patienten wurde die Operation in Kooperation mit der Neurochirurgie über einen Bügelschnitt mit transkranieller und transnasaler Tumorresektion und Frontobasisdeckung durchgeführt. Nur bei einem Patienten wurde eine beidseitige Neck dissection aufgrund von sonographisch auffälligen cervikalen Lymphknoten durchgeführt. Hier zeigte sich ein pN2c Status. Postoperativ wurden zwei Patienten mit einer Epithese versorgt, bei einem Patienten erfolgte der Verschluss eines postoperativ bestehenden Hautdefekts des Nasenabhangs mittels Rotationsverschiebelappen nach Esser sowie Rekonstruktion der Kieferhöhle mit Titan-Mesh. Das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung ergab bei 6 Patienten eine R0-Resektion. Bei 4 Patienten wurde klinisch eine R1-Resektion vermutet und bei zwei war lediglich eine R2-Resektion im Sinne eines Tumordebulkings möglich. Bei 3 Patienten war anhand der vorliegenden Unterlagen keine eindeutige Zuordnung

möglich. Bei allen Patienten mit einer R1- oder R2-Resektion erfolgte eine adjuvante Therapie.

Bei insgesamt 7 Patienten mit einem Adenokarzinom der Nasennebenhöhlen wurde eine adjuvante Radiatio durchgeführt. Diese erfolgte mit durchschnittlich 55 Gy. Bei 3 Patienten wurde eine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt. Diese erfolgte bei einem Patienten mit einer Bestrahlung von 59,4 Gy sowie einer kombinierten Chemotherapie aus 5-Floururacil 600mg/m<sup>2</sup> KOF und Cisplatin 20mg/m weekly. Bei einem anderen Patienten erfolgte die Radiochemotherapie als Kombination aus 5-Floururacil 600mg/m<sup>2</sup> KOF und Cisplatin 10mg/m<sup>2</sup> KOF und einer Strahlentherapie mit 64 Gy. Bei einem weiteren Patienten wurde die Therapie durch eine Bestrahlung mit 70,2 Gy und einer Monotherapie mit 5-Floururacil 600mg/m<sup>2</sup> durchgeführt. Bei 4 Patienten wurde zudem eine Brachytherapie durchgeführt. Hierzu blieben die Applikatoren zwischen einer Woche und einem Monat in situ, mit einer GHD von 5-30 Gy. In der folgenden Abbildung 25 sind die verschiedenen Therapiekombinationen, unterschieden nach den operativen Zugängen, zur Übersicht noch einmal dargestellt.

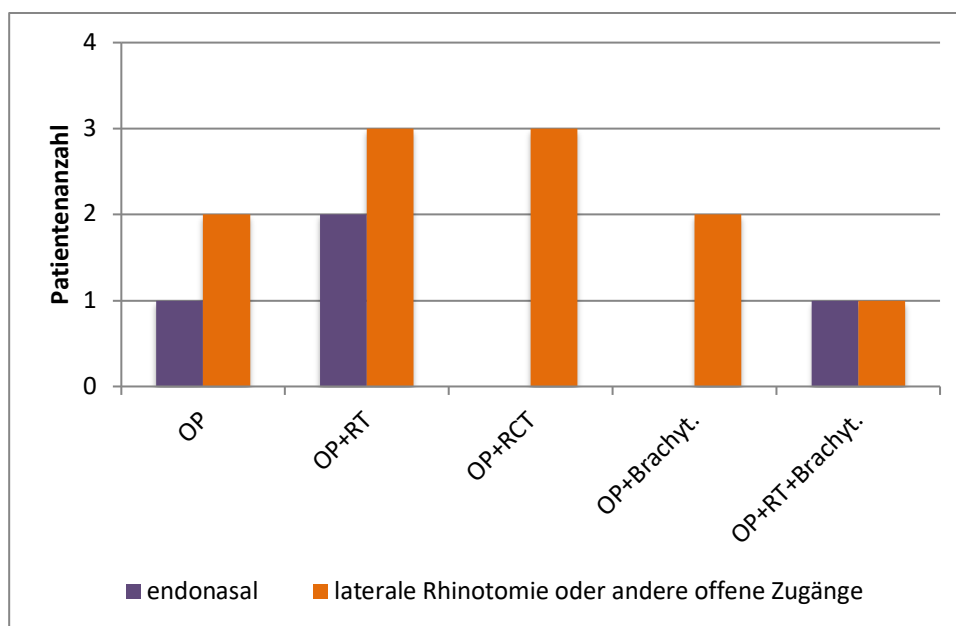


Abbildung 25: Therapien der Adenokarzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen

### **3.3.7 Outcome und Metastasen**

Von den 15 Patienten, welche an einem Adenokarzinom der Nasennebenhöhlen erkrankten, konnten bei einem Patienten bei Erstdiagnose cervikale Lymphknotenmetastasen festgestellt werden. Diese waren im Rahmen einer Neck dissection als pN2c Befund gesichert worden. Bei einem weiteren Patienten wurden im 7. Jahr nach Diagnosestellung cervikale Lymphknotenmetastasen festgestellt. Darüber hinaus hatten drei Patienten Fernmetastasen. Bei einem Patienten waren diese bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bekannt (pulmonale Metastasen), bei einem Patienten traten diese im 3. Jahr nach Erstdiagnose auf (pulmonale und ossäre Metastasen) und in einem Fall im 4. Jahr nach Erstdiagnose (ossäre Metastasen).

Auch für diese Patientengruppe wurde im Verlauf das Outcome im ersten, im zweiten und im fünften Jahr nach Erstdiagnose im Hinblick auf Rezidivfreiheit, Metastasen und Exitus letalis analysiert. Im ersten Jahr nach Erstdiagnose entwickelte ein Patient ein Lokalrezidiv und ein Patient verstarb an seinem Tumorleiden. Insgesamt zwei Patienten waren in diesem Zeitpunkt in einem hochpalliativen Setting entlassen worden. Bei 12 weiteren Patienten bestand Tumorfreiheit.

Für das zweite Jahr nach Diagnosestellung konnte bei 12 Patienten Tumorfreiheit dokumentiert werden. In diesem Zeitraum wurden keine weiteren Ereignisse vermerkt.

Bis zum 5. Jahr nach Erstdiagnose entwickelten jedoch 4 Patienten ein Tumorrezidiv. Ein Patient verstarb an seinem Tumorleiden; ein weiterer Patient erschien ab dem 3. Jahr zu keiner Kontrolluntersuchung. Zwei Patienten hatten Fernmetastasen entwickelt. Für 6 Patienten konnte im Rahmen der Nachsorge Tumorfreiheit festgestellt werden. Ein weiterer Patient war ab dem 3. Jahr nach Erstdiagnose nicht mehr zu den Nachuntersuchungsterminen erschienen.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass für einige Patienten auch noch Verlaufsdaten vorlagen, welche über den Zeitraum von 5 Jahren hinausging. So entwickelten 4 weitere Patienten Lokalrezidive zwischen dem 7.-10. Jahr nach Diagnosestellung. Ein Patient entwickelte cervikale Lymphknotenmetastasen. Ein Patient verstarb im 7. Jahr nach Diagnosestellung an seinem Tumorleiden. Abb. 26 stellt das tumorfreie Überleben der Patienten mit einem Adenokarzinom als Kaplan-Meier-Kurve dar.

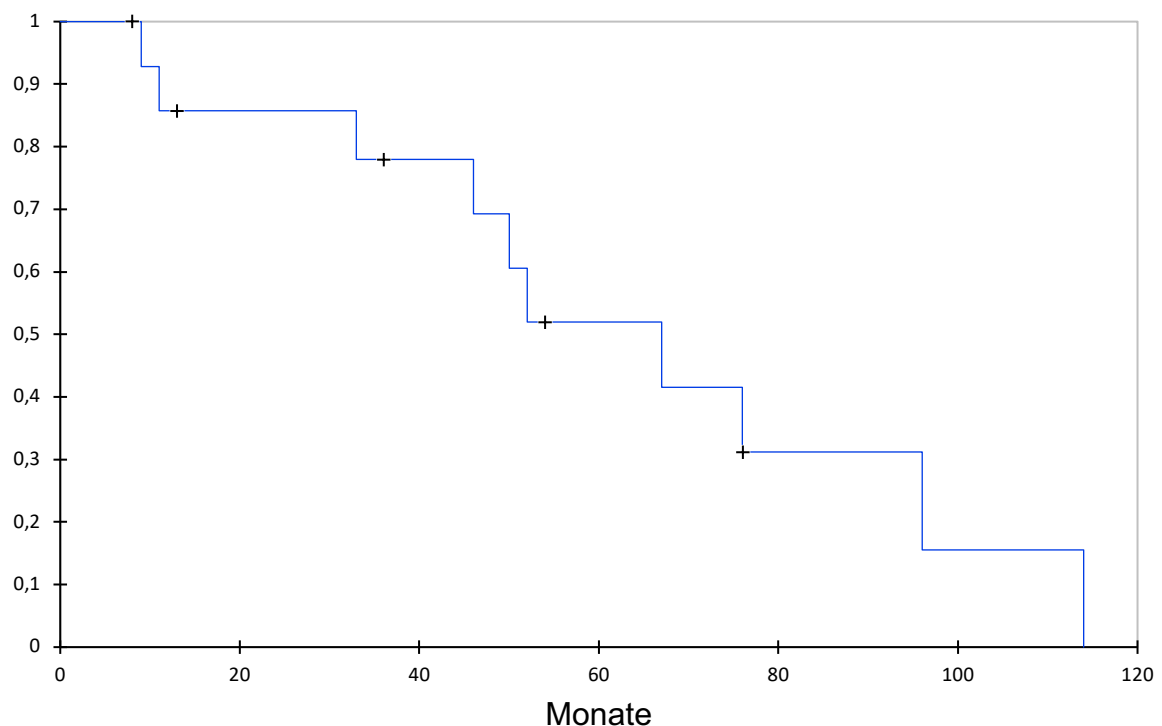


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für rezidivfreies Überleben von Patienten mit einem Adenokarzinom der Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhle.

Insgesamt wurde bei 60 % (n=9) der Patienten, welche an einem Adenokarzinom der Nasennebenhöhlen erkrankten, ein Tumorrezidiv festgestellt. Dieses trat bei einem Patienten mit einem initialen T1-Stadium, bei 2 Patienten mit einem T3-Stadium und bei 4 Patienten mit einem T4-Stadium auf. Bei zwei Patienten war das initiale Tumorstadium anhand der vorliegenden Unterlagen nicht mehr eindeutig zu rekonstruieren. Die Patienten, welche in der vorliegenden Untersuchung Rezidive entwickelten, erhielten initial bei der Behandlung des Primärtumors unterschiedliche Therapien. Bei einem war eine rein endonasal-endoskopische Tumoresektion durchgeführt worden und bei zwei Patienten eine endonasal-endoskopische Tumoresektion mit adjuvanter Radiatio. Bei zwei weiteren Patienten war eine Operation über eine laterale Rhinotomie mit adjuvanter Radiatio erfolgt und bei zwei Patienten mit adjuvanter Brachytherapie. Bei einem Patienten erfolgte die Therapie nur über eine Operation mittels lateraler Rhinotomie und bei einem weiteren Patienten über eine offene chirurgische Resektion mit anschließender Radiochemotherapie.

Keiner der Patienten wurde bei Diagnose des Tumorrezidivs rein chirurgisch behandelt. Bei vier Patienten wurde zunächst eine chirurgische Resektion mit einer anschließenden adjuvanten Bestrahlung durchgeführt. Die chirurgische Therapie fand im Rahmen einer endonasalen Pansinusrevision (n=3) sowie offenen chirurgischen Resektion mit Hemimaxillektomie statt. Die adjuvante Bestrahlung erfolgte mit durchschnittlich 56,2 Gy. Bei einem weiteren Patienten wurde nach einer chirurgischen Therapie (Tumorsektion über Hemimaxillektomie und Neck dissection) zunächst eine adjuvante Radiotherapie angeschlossen (50,4 Gy). Bei Tumorprogress wurde anschließend eine palliative Chemotherapie eingeleitet. Diese erfolgte mit einer Kombination aus Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> und 5-Fluoruracil 1000 mg/m<sup>2</sup>. Der Patient verstarb aufgrund von Tumorprogress. Bei zwei Patienten wurde nach Diagnose des Tumorrezidivs eine palliative Chemotherapie eingeleitet. Diese bestand bei einem Patienten aus einer Kombination von Carboplatin 300mg/m<sup>2</sup> und 5-Fluoruracil 1000 mg/m<sup>2</sup>. Bei einem weiteren Patienten lagen keine genauen Daten zur Chemotherapie vor, da diese nicht am Universitätsklinikum Marburg durchgeführt worden war. Der Patient verstarb aufgrund von unstillbarer Epistaxis aus dem Rezidivtumorgebiet. Ein Patient lehnte jegliche Therapie des Rezidivs ab und stellte sich nach der Diagnose nicht erneut zur Nachsorge vor.

Zur Übersicht wurden in der folgenden Abbildung 27 noch einmal, ähnlich wie bereits in 3.2.8 beschrieben, das Auftreten von Rezidiven und Metastasen über den gesamten Beobachtungszeitraum zusammengefasst. Patienten mit einem Rezidiv wurden mit (r) markiert, Patienten mit cervikalen Lymphknotenmetastasen mit (N+), Patienten mit Fernmetastasen mit (M+), Patienten ohne Rezidiv oder Metastasen mit (N0M0). Bei dem angegebenen T-Stadium handelt es sich um das initiale T-Stadium. Darüber hinaus wurden in der Tabelle 5 noch einmal die Zeitspanne in Monaten bis zum Auftreten von Rezidiven und Metastasen über den gesamten Beobachtungszeitraum zusammengefasst.

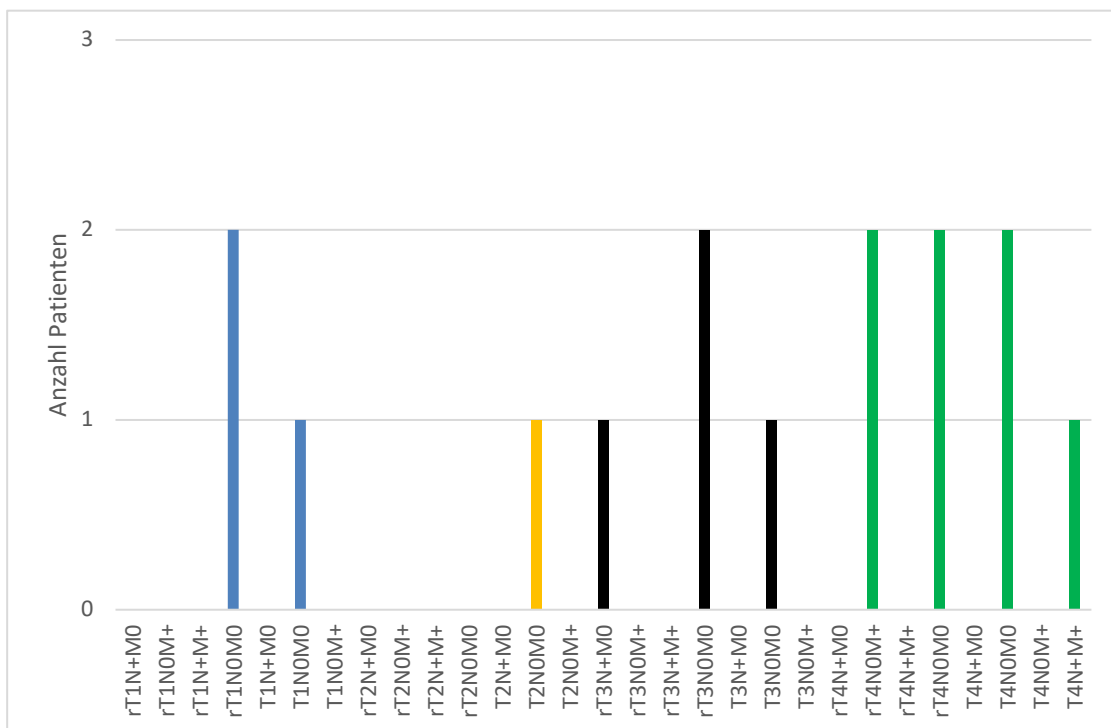


Abbildung 27: Rezidive und Metastasen der Adenokarzinome der Nasennebenhöhlen

Tabelle 5: Mittlere Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidiv-Adenokarzinoms

Rezidiv	Anzahl Patienten	Mittlere Zeitspanne bis zum Rezidiv in Monaten
Lokalrezidiv	9	60,55
Lymphknotenrezidiv	1	84
Fernmetastasen	2	41

### 3.4 SNUC

Bei 3 Patienten von all jenen, die im Zeitraum von 2004-2015 im Uniklinikum Marburg wegen Tumoren der Nasennebenhöhlen behandelt wurden, wurde ein sinunasales undifferenziertes Karzinom diagnostiziert. Das Alter bei Diagnosestellung lag im Durchschnitt bei 50 Jahren. Zwei dieser Patienten waren männlich und Raucher, eine Patientin weiblich und Nichtraucherin. Bei einem Patienten lag ein Alkoholkonsum von mindestens 2-3 Flaschen Bier täglich vor.

Die Symptome bei Erstdiagnose bestanden bei einem Patienten aus Rhinorrhoe, Schmerzen und Dysosmie. Bei einem anderen bestanden sie aus Exophthalmus, Diplopie und Epistaxis. Beim dritten Patienten wurden keine Angaben zu Symptomen bei Erstdiagnose gemacht.

Auch hier wurden im Rahmen dieser Analyse die bildgebenden diagnostischen Verfahren genauer betrachtet. So wurde bei allen Patienten ein CT-Gesichtsschädel/NNH und ein MRT-Gesichtsschädel/NNH durchgeführt. Darüber hinaus erfolgte bei 2 Patienten die Durchführung eines CT-Schädel, bei einem die Durchführung eines MRT-Schädel und bei einem ein MRT der Orbita. Im Rahmen des Stagings wurde bei einem Patienten ein MRT des Halses und bei einem ein CT des Halses durchgeführt. Bei allen Patienten erfolgte ein CT-Thorax, sowie bei einem Patienten eine Sonographie des Abdomens. Auch im weiteren Krankheitsverlauf war die Durchführung weiterer Bildgebungen notwendig. Bei 2 Patienten erfolgte ein MRT des Schädels, bei einem ein CT des Schädels und bei einem ein MRT des Halses.

Bei allen Patienten waren die Nasennebenhöhlen betroffen, wobei der Sinus maxillaris bei allen Patienten betroffen war und bei 2 Patienten zusätzlich der Sinus ethmoidalis. Bei einem Patienten lag bereits eine Infiltration von Orbita, Sinus frontalis und Schädelbasis vor. Der Tumor wuchs hier bereits verdrängend Richtung Frontalhirn. Bei einem anderen reichte der Tumor bereits über die Nasenhaupthöhle in den Nasopharynx und verlegte die Choanen der Gegenseite. Bei zwei der Patienten lag bei Diagnosesicherung ein T3-Tumor und bei einem Patienten ein T4-Tumor vor. Lediglich bei einem Patienten hatte sich präoperativ der Verdacht auf cervikale Lymphknotenmetastasen gezeigt (cN2). Bei diesem Patienten wurden zudem intracerebrale Fernmetastasen festgestellt.

Die Therapie war bei allen 3 Patienten unterschiedlich. Ein Patient wurde primär mittels endonasaler Tumoresektion sowie einseitiger Neck dissection chirurgisch saniert (R0-Resektion). Anschließend erfolgte die Durchführung einer adjuvanten kombinierten Radiochemotherapie (Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> KOF mit Reduktion ab dem 4. Zyklus auf 80mg/m<sup>2</sup> KOF und 5-Fluoruracil 800mg/m<sup>2</sup> KOF über 5 Zyklen, GHD 60 Gy). Hier zeigte das Ergebnis der Neck dissection eine pN0 Situation. Bei diesem Patienten bestand bei Ende der Datenerhebung kein Anhalt für ein Rezidiv oder Fernmetastasen.

Der zweite Patient wurde zuerst mit 2 Zyklen neoadjuvanter Chemotherapie behandelt (Cisplatin und 5-Fluoruracil; aus den vorliegenden Unterlagen war die Dosierung nicht ersichtlich), darauf folgte eine Tumoresektion via lateraler Rhinotomie und postoperative Radiatio (GHD 59,4 Gy). Der R-Status ließ sich aus den vorhandenen Daten nicht mehr nachvollziehen. Auch bei diesem Patienten bestand bei Ende der Datenerhebung (4 Jahre nach Erstdiagnose) kein Anhalt für ein Rezidiv oder Metastasen.

Bei dem dritten Patienten mit Schädelbasisinfiltration wurde in Kooperation mit den Kollegen der Neurochirurgie eine Tumoresektion über einen orbito-zygomatischen Zugang durchgeführt mit Exenteratio Orbitae und Kraniotomie. Hierbei konnte aufgrund der Tumorausdehnung lediglich eine R1-Situation erreicht werden. Eine Neck dissection war trotz cN2 Status nicht erfolgt. Im Anschluss folgte eine Radiochemotherapie bestehend aus Cisplatin 30 mg/m<sup>2</sup> KOF und 5-Fluoruracil 600 mg/m<sup>2</sup> und einer GHD von 72 Gy. Auf Wunsch des Patienten wurde die Therapie jedoch nach zwei Zyklen abgebrochen. Bei Progress der Tumorerkrankung wurde dann nach wenigen Monaten eine palliative Teilhirnbestrahlung (40 Gy) eingeleitet. Dieser Patient stellte sich nach dem ersten Jahr nach Diagnosestellung nicht mehr im Uniklinikum Marburg vor und wurde palliativ in die häusliche Umgebung entlassen.



## **Diskussion**

Ziel dieser Arbeit war es, das Patientengut der HNO-Uniklinik Marburg hinsichtlich der Karzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen, insbesondere auf ihre Lokalisation, Risikofaktoren, verwendete diagnostische bildgebende Verfahren, Metastasierung, Therapie und Outcome zu untersuchen. Dafür wurden alle Patienten die im Zeitraum vom 01.01.2004 bis 31.12.2015 aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms, Adenokarzinoms oder sinunasalen undifferenzierten Karzinoms der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen in der HNO-Klinik Marburg behandelt wurden, in die Analyse eingeschlossen.

### **4.1 Gesamtpatientenkollektiv**

In dem untersuchten Kollektiv lag mit 67 % bei den meisten Patienten ein Plattenepithelkarzinom vor. Auch in der Literatur wird der Anteil von Plattenepithelkarzinomen mit ca. 50-80 % als häufigste Entität der Nasennebenhöhlenkarzinome beschrieben, gefolgt vom Adenokarzinom (ca. 10-20 %) und SNUC (ca. 3 %) [Ansa et al. 2013, Dulguerov et al. 2001, Llorente et al. 2014, Turner et al. 2012]. Im Vergleich waren Adenokarzinome und SNUC im untersuchten Patientenkollektiv etwas häufiger als in der Literatur beschrieben. So lag bei 28 % ein Adenokarzinom vor und bei 5 % ein SNUC. Hierzu ist anzumerken, dass in einigen Arbeiten eine größere Anzahl an Tumorentitäten, wie z.B. auch adenoidzystische Karzinome, Mukoepidermoidkarzinome und Melanome, mit einbezogen wurden, was die Verschiebung dieser Verteilung in dem von uns untersuchten Kollektiv begründen kann. Da in dem genannten Zeitraum keine anderen Karzinomentitäten der Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhlen diagnostiziert und behandelt wurden, und Melanome als gesonderte Entität zu sehen sind, wurden diese Tumore nicht mit in die Untersuchung einbezogen.

In der Literatur wird ein eindeutiges Verteilungsmuster zugunsten männlicher Patienten beschrieben, mit ca. 58-62 % männlichen und 38-42 % weiblichen Patienten [Dulguerov et al. 2001, Turner et al. 2012]. Auch in dem hier untersuchten Patientenkollektiv waren mehr männliche (61 %) als weibliche (39 %) Patienten vertreten. Das häufigere Vorkommen von Karzinomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen bei Männern ist am ehesten, wie auch unter 4.1.1 weiter ausgeführt, durch die in der männlichen Bevölkerung häufiger vorkommenden Risikofaktoren begründet. Hierzu zählen sowohl berufsbedingte Expositionen (Röntgenstrahlen, Arsen,

Nickel, Chrom, Textilstäube, Hartholzstäube), als auch der größere Anteil von Rauchern in der männlichen Bevölkerung.

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose liegt in den genannten Studien zwischen 58-79 Jahren, was sich auch in dieser Analyse mit einem Durchschnittsalter von 61 Jahren bestätigt. Allerdings zeigte sich, dass in dem von uns erfassten Patientenkollektiv Männer mit 58 Jahren im Schnitt fast 8 Jahre früher erkrankten als Frauen mit durchschnittlich 66 Jahren. Eine Unterscheidung zwischen den Geschlechtern bei Erstdiagnose wurde in den o.g. Studien nicht durchgeführt, weshalb hier keine Daten zum Vergleich vorliegen. Das frühere Erkranken männlicher Patienten könnte durch die häufigere und auch bereits in früheren Lebensabschnitten vorhandene berufsbedingte Exposition von Risikofaktoren bedingt sein. Näheres hierzu unter 4.1.1, 4.2.1 und 4.3.1.

Bezogen auf die Inzidenz zeigte sich in den von uns analysierten Daten von 2004-2015 ein relativ konstantes Verteilungsmuster von ca. 2-6 Patienten jährlich, jedoch mit einem deutlichen Anstieg der Erstdiagnosen in den Jahren 2014 und 2015 (9 Patienten). In einigen Arbeiten wird die Inzidenz von Karzinomen der Nasennebenhöhlen als stabil gesehen, einige verzeichnen einen leichten Rückgang in den letzten 30 Jahren [Ansa et al. 2013, Youlden et al. 2013, Turner et al. 2012].

#### **4.1.1 Risikofaktoren**

Zunächst wurde das Patientenkollektiv hinsichtlich des Nikotinkonsums untersucht. Hier waren von den untersuchten männlichen Patienten 48 % Raucher und von den weiblichen Patienten 24 % Raucherinnen. Der durchschnittliche Anteil an Rauchern in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv liegt sowohl bei Männern als auch bei Frauen über dem Durchschnitt der Allgemeinbevölkerung. Bezogen auf die in unserer Analyse vertretene Altersgruppe wird vom statistischen Bundesamt ein durchschnittlicher Anteil von 34 % männlicher Raucher zwischen 50-59 Jahren und 22 % männlicher Raucher zwischen 60-69 Jahren beschrieben, sowie 16 % weiblicher Raucherinnen zwischen 60-69 Jahren [statistisches Bundesamt 2014]. Hinzu kommt, dass Männer durchschnittlich bereits in einem früheren Alter rauchen als Frauen und somit insgesamt auch eine längere Expositionsdauer haben. Das statistische Bundesamt gibt den Anteil männlicher Raucher zwischen 15-19 Jahren mit 15,9 % an, Frauen liegen hier bei einem Durchschnitt von 11,2 %. In den folgenden Jahren liegt der Schnitt bei ca. 38 % männlicher Raucher zwischen 20-29 Jahren und 40,7 % zwischen 30-39 Jahren. Im Vergleich dazu rauchen in diesen Altersgruppen durchschnittlich 27-

28 % der Frauen. Die längere Expositionsdauer könnte also ein Grund dafür sein, dass in unserer Analyse Männer durchschnittlich 8 Jahre früher erkrankten als Frauen.

Ein weiterer Risikofaktor, welcher in dieser Analyse berücksichtigt wurde, war der Alkoholkonsum. Hier wurde von 5 Patienten ein schädlicher Alkoholkonsum von 1-2 Bier/Tag angegeben, was ca. 9 % des Gesamtpatientenkollektivs ausmacht. In einer Untersuchung aus 2012 zur Prävalenz alkoholbezogener Störungen in Deutschland lag diese für Alkoholmissbrauch in der Allgemeinbevölkerung bei durchschnittlich ca. 3,4 % [Pabst et al. 2013]. Dies deutet also, wie bereits beim Rauchen, auf einen Zusammenhang zwischen schädlichem Alkoholkonsum und der Entstehung von Karzinomen der Nasennebenhöhlen hin. Von 41 Patienten war in unserer Analyse jeglicher Alkoholkonsum verneint worden. Da diese Angaben retrospektiv nicht mehr zu überprüfen sind, muss in dieser Analyse von der Korrektheit dieser Aussage ausgegangen werden. Ob einige Patienten im Hinblick auf die soziale Erwünschtheit hier also falsch niedrige Angaben bezüglich des Alkoholkonsums gemacht haben, lässt sich somit nicht mehr nachvollziehen.

Ein weiterer vermuteter Risikofaktor, welcher allerdings in dieser Arbeit nicht mit untersucht werden konnte, da eine HPV-Bestimmung von Nasennebenhöhlenkarzinomen nicht erfolgt, sind humane Papillomaviren (HPV). Auch bei der Entstehung von Karzinomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhle wird, wie bei Oropharynx- und Larynxkarzinomen, HPV als beeinflussender Faktor vermutet. In einer Meta-Analyse konnte bei 30 % der sinunasalen Karzinome HPV nachgewiesen werden, wobei hier häufiger die Karzinome der Nasenhaupthöhle als die der Nasennebenhöhle HPV-positiv waren [Syrjänen et al. 2013, Bossi et al. 2016]. Aufgrund eines möglichen Einflusses auf die Prognose bei HPV-positiven Karzinomen kann dies von klinischer Bedeutung sein. Es bedarf jedoch weiterer prospektiver Studien zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen HPV und der Genese von Karzinomen der Nasennebenhöhlen.

#### **4.1.2 Nebenerkrankungen**

Die mit Abstand häufigsten Nebenerkrankungen in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv waren kardiovaskuläre Erkrankungen, gefolgt von Diabetes mellitus und Hypothyreose (siehe Abb. 3). So lag in dieser Untersuchung bei 72 % der Patienten als Nebenerkrankung eine arterielle Hypertonie vor. Die Hypertonie zählt in Deutschland zu einer der häufigsten Erkrankungen überhaupt und wurde bereits im

Rahmen des Bundesgesundheitssurveys 1998 (BGS98) mit einer Prävalenz von ca. 80-85 % bei 60-79-Jährigen beschrieben [Janhsen et al. 2008]. Bei ca. 17 % der von uns untersuchten Patienten lag ein Diabetes mellitus Typ 2 vor. In aktuellen Untersuchungen zur deutschen Allgemeinbevölkerung liegt die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 bei ca. 10-15 % zwischen 60-69 Jahren und bei 17-22 % zwischen 70-79 Jahren [Jacobs et al. 2017]. Zur Hypothyreose gibt es bisher nur geschätzte Daten zur Prävalenz in Deutschland. Diese liegt für medikamentös behandelte Hypothyreose bei ca. 4,9 %, mit einer Zunahme im steigenden Alter [Hörmann 2005, Schübel et al. 2016]. In dieser Analyse lag bei ca. 17 % der Patienten eine Hypothyreose vor. Man kann insgesamt also davon ausgehen, dass sich die im untersuchten Patientenkollektiv am häufigsten vorkommenden Nebenerkrankungen mit denen der Allgemeinbevölkerung in den entsprechenden Altersgruppen decken. In der Analyse wurden auch weitere Nebenerkrankungen, wie beispielsweise hämato-/onkologische, rheumatische und neurologische Erkrankungen erfasst. Hier lässt sich kein besonderer Trend in Bezug auf Karzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen feststellen und es sticht keine weitere Erkrankungsgruppe besonders hervor.

#### **4.1.3 Lokalisation**

In dem untersuchten Patientenkollektiv war der Tumor bei über der Hälfte der Patienten nur in der Nasenhaupthöhle lokalisiert, bei 13 % der Patienten waren Nasenhaupt- und Nasennebenhöhle betroffen, bei 35 % der Patienten war der Tumor auf die Nasennebenhöhlen beschränkt. Insgesamt gesehen war hier der Sinus maxillaris am häufigsten betroffen gefolgt von Sinus ethmoidalis und sphenoidalis (siehe 3.1.3). Bei 13 Patienten konnte zusätzlich bereits bei Diagnosestellung eine Infiltration von Nachbarstrukturen beschrieben werden. Vor allem Karzinome der Nasennebenhöhlen wachsen im Vergleich zu Karzinomen der Nasenhaupthöhle häufig länger symptomfrei und sind daher bei Erstdiagnose meist größer und auf mehrere Lokalisationen ausgedehnt [Bossi et al. 2015, Llorente et al. 2014]. Dies bedingt im Umkehrschluss auch ein höheres Tumorstadium. Die Infiltration von Nachbarstrukturen ging im hier untersuchten Kollektiv in den meisten Fällen (n=8) von Tumoren mit Lokalisation im Sinus maxillaris aus. Dies hängt in dieser Untersuchung am ehesten damit zusammen, dass der Sinus maxillaris auch insgesamt gesehen die häufigste Tumorlokalisierung war. Im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Verteilungen der Lokalisationen war in der vorliegenden Analyse die Nasenhaupthöhle insgesamt häufiger befallen. So wird in verschiedenen Arbeiten der Anteil der Nasenhaupthöhlenkarzinome mit 30-43,9 %

angegeben, der Karzinome des Sinus maxillaris mit 36-47 %, des Sinus ethmoidalis mit 9,5-17 % und des Sinus sphenoidalis mit ca. 3 %. [Dulguerov et al. 2001, Turner et al. 2012]. In diesen Arbeiten wurden jedoch auch Tumorentitäten untersucht, welche in dieser Arbeit nicht berücksichtigt wurden. Hierdurch kann sich in den beschriebenen Arbeiten eine Verteilung zugunsten der Nasennebenhöhlenkarzinome ergeben.

## **4.2 Plattenepithelkarzinome**

In dieser Untersuchung war das Plattenepithelkarzinom die am häufigsten vertretene Tumorentität mit einem Anteil von 67 %. Dies deckt sich mit den Angaben der Literatur. Hier wird ein Anteil von ca. 50-80 % in Bezug auf Karzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen beschrieben [Ansa et al. 2013, Dulguerov et al. 2001, Turner et al. 2012, Youlden et al. 2013]. Plattenepithelkarzinome machen aber nicht nur in der von uns untersuchten Lokalisation den größten Anteil aus, sondern sind auch insgesamt die am häufigsten festgestellte Tumorentität im Kopf-Hals-Bereich [Rettig et al. 2015]. Die meisten Patienten unserer Untersuchung mit einem Plattenepithelkarzinom waren, wie auch bereits in der Untersuchung des Gesamtpatientenkollektivs, männlich (ca. 61 %). In anderen Studien zu Plattenepithelkarzinomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen wird der Anteil männlicher Patienten mit ca. 60-66 % und das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose mit 60-79 Jahren beschrieben [Ansa et al. 2013, Llorente et al. 2014]. Es fällt auf, dass männliche Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom in der vorliegenden Untersuchung mit durchschnittlich 57 Jahren etwas früher erkrankten als Frauen mit ca. 63 Jahren. Möglicherweise ist dies, wie bereits unter 4.1. erwähnt, durch den früheren Beginn des Nikotinkonsums sowie berufsbedingt häufigerer Exposition gegenüber Risikofaktoren bedingt. Näheres hierzu wird unter 4.2.1. erläutert.

In der Jahresverteilung der Erstdiagnosen (vgl. Abb. 5) lässt sich ein leichter Anstieg von 4 auf 9 Erstdiagnosen von 2012-2015 erkennen. In der Literatur wird hingegen von einer relativ stabilen Inzidenz, bzw. von einem leichten Rückgang berichtet [Youlden et al. 2013, Ansa et al. 2013].

### **4.2.1 Risikofaktoren**

Unter den Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom waren mehr männliche (72 %) als weibliche Raucher (28 %), wobei Frauen mit durchschnittlich 34 py geringfügig

mehr rauchten als Männer (31 py). Insgesamt liegt der Anteil an Rauchern auch hier über dem Durchschnitt der Allgemeinbevölkerung (siehe 4.1.1.) und bestärkt die Annahme von Nikotinkonsum als beeinflussendem Faktor der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen.

In Bezug auf den Alkoholkonsum wurde auch von den Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom mehrheitlich angegeben, keinen Alkohol zu trinken. Knapp 11 % der Patienten (n=4) gaben einen täglichen Alkoholkonsum von ca. 1-2 Bier/Tag an. Verglichen mit der Untersuchung von Pabst et al. [2013], in welcher die Prävalenz von schädlichem Alkoholkonsum auf 3,4 % der Allgemeinbevölkerung geschätzt wird, zeigt sich hier also eine deutliche Überrepräsentation in der Gruppe der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen. Die Kombination aus Rauchen und Alkoholkonsum wird schon seit längerem als beeinflussender Faktor in der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen gesehen [Rettig et al. 2015]. In dieser Analyse lässt sich feststellen, dass im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung mehr Patienten rauchen und einen schädlichen Alkoholkonsum angeben. Jedoch ist zu beachten, dass 36 % der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom Nichtraucher waren und 61 % jeglichen Alkoholkonsum verneinten. Daher ist davon auszugehen, dass noch weitere Risikofaktoren bei der Genese von Plattenepithelkarzinomen eine Rolle spielen. Wie bereits erwähnt, gehört hierzu auch die berufliche Exposition von Nickel und Chrom [Hosemann et al. 2002]. Diese sind insgesamt selten, lagen jedoch in unserer Untersuchung bei 3 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom (8 %) vor. Hier kann es also, bedingt durch die jahrelange berufliche Exposition mit Nickel und Chrom und deren Inspiration über Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen, zu der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms gekommen sein. Da dies allerdings nur 8 % der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinoms betrifft, ist ein eindeutiger Zusammenhang hier nicht ableitbar.

#### **4.2.2 Symptome**

Die Symptome, die bei Patienten mit Karzinomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen zu einem Arztbesuch führen, und damit auch zur Diagnosestellung, sind relativ unspezifisch. Das häufigste Symptom war in der vorliegenden Untersuchung das größtenprogrediente Wachsen einer endonasalen Raumforderung, häufig begleitet von der aus dem verlegenden Tumorwachstum resultierenden Nasenatmungsbehinderung. In einigen Fällen kam es zu tumorbedingter Epistaxis,

Rhinorrhoe und Schmerzen. Bei einem Patienten resultierte, wahrscheinlich durch Verlegung des Ductus nasolacrimalis durch den Tumor, rezidivierende Epiphora. Diese Symptome sind primär von einer Sinusitis, Polyposis nasi oder idiopathischer Epistaxis nur schwer zu differenzieren. Nur anhand der Symptome lässt sich also nicht direkt der Verdacht einer malignen Diagnose stellen. Durch die anatomischen Gegebenheiten und damit das von außen nicht sichtbare Wachstum in Kombination mit dem dazu noch relativ lange symptomarmen Wachstum kann es also zu einer verzögerten diagnostischen Latenz insbesondere der Karzinome der Nasennebenhöhlen kommen. Im Vergleich dazu werden Tumore der Nasenhaupthöhle durch ihre etwas exponiertere Lage häufig schon in einem kleineren Tumorstadium, z.B. durch Nasenatmungsbehinderung, symptomatisch. Die anteriore Rhinoskopie sowie endoskopische Untersuchung der Nase sind daher unverzichtbare Untersuchungsmethoden bei Patienten mit o.g. Beschwerden. Durch eine gründliche Spiegeluntersuchung können vor allem Tumore der Nasenhaupthöhle begutachtet werden. Für die abschließende Diagnosestellung ist dann eine histologische Sicherung notwendig.

#### **4.2.3 Diagnostische bildgebende Verfahren**

Da Karzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen relativ lange symptomlos wachsen können, und eine frühe Diagnose mit einer Verbesserung der Prognose einhergeht, sind diagnostische bildgebende Verfahren von besonderer Wichtigkeit. So sollte bei Patienten mit persistierenden unspezifischen sinunasalen Beschwerden die Durchführung einer bildgebenden Diagnostik erfolgen. Auch wenn die Entität und Dignität eines Tumors der Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhlen nicht durch radiologische Befunde festgelegt werden kann, gibt es doch Hinweise auf maligne Geschehen. Diese können beispielsweise einseitig verschattete Nasennebenhöhlen sein aber auch eindeutig destruktives Wachstum mit hieraus resultierenden knöchernen Destruktionen [Bossi et al. 2016, Llorente et al. 2014]. Letztendlich kann die Entität eines Tumors nur durch histopathologische Untersuchungen geklärt werden. Um eine bestmögliche chirurgische Sanierung vornehmen zu können, ist die exakte Kenntnis über genaue Lokalisation, die Ausdehnung und Infiltrationstiefe des Tumors notwendig. Zudem müssen die bei jedem Patienten individuellen anatomischen Gegebenheiten bei der Operationsplanung berücksichtigt werden, deren Kenntnis ohne die Durchführung einer Bildgebung nicht möglich wäre [Das et al. 2005]. Die diagnostischen bildgebenden Verfahren haben somit vor allem prätherapeutisch einen großen

Stellenwert. Ein weiterer Aspekt ist das prätherapeutische Staging der Patienten, da die Planung eines Therapiekonzeptes hiervon abhängt.

Bei fast allen Patienten in der vorliegenden Untersuchung wurden bildgebende Verfahren angewendet. Lediglich bei einem Patienten fehlte die vollständige Dokumentation in der Patientenakte, da die Erstdiagnose vor 2005 stattfand.

Bei Erstdiagnose wurde zur Darstellung des Tumors bei den meisten Patienten ein MRT durchgeführt (23 MRT-Gesichtsschädel/NNH, 10 MRT-Schädel). Bei zwei Patienten wurde ein DVT-NNH durchgeführt. Das MRT bietet im Vergleich zum CT zunächst den Vorteil einer ausbleibenden Strahlenbelastung. Gerade bei Patienten mit unspezifischen Symptomen kann also, ohne Strahlenbelastung, durch die Durchführung eines MRT bereits der Verdacht einer Raumforderung der Nebenhöhlen bestätigt oder widerlegt werden. Daher ist es plausibel, dass vor allem bei Erstdiagnose mehr MRT durchgeführt worden. Darüber hinaus wurde bei 18 Patienten ein CT-Gesichtsschädel/NNH durchgeführt und bei drei Patienten erfolgte ein CT-Schädel. Der Vorteil des CT ist die Darstellung von möglichen knöchernen Destruktionen, um eine chirurgische Sanierung mit dem Ziel einer R0-Resektion planen zu können. Daran, dass in vielen Fällen sowohl CT als auch MRT erfolgte lässt sich ableiten, wie schwierig sich die präoperative Planung darstellt, sodass zu Optimierung beide bildgebenden Verfahren ergänzend betrachtet werden.

Darüber hinaus wurden bei den meisten Patienten weitere Staging-Untersuchungen durchgeführt. Bei allen Patienten wurde standardmäßig eine Sonographie der Halsweichteile durchgeführt. Bei den meisten wurde ein CT-Thorax (n=22) zur Suche nach möglichen pulmonalen Metastasen durchgeführt, bei einigen ein CT (n=11) oder MRT (n=7) des Halses zur Darstellung möglicher zervikaler Lymphknotenmetastasen und bei wenigen ein CT des Abdomens (n=2) zur Beurteilung einer möglichen intraabdominellen Beteiligung. Fernmetastasen von Karzinomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhle sind insgesamt selten, weshalb die Durchführung einer Bildgebung zum Ausschluss einer Fernmetastasierung nicht überall standardmäßig erfolgt [Cantù et al. 2008]. Im untersuchten Patientenkollektiv wurden bei Erstdiagnose bei 3 Patienten im Rahmen des Stagings Fernmetastasen (pulmonal, ossär, hepatisch) festgestellt. Um Patienten mit einem Karzinom der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen optimal behandeln zu können, muss Kenntnis über mögliche Fernmetastasen vorhanden sein,



weshalb das Staging (Sonographie oder CT/MRT Hals, CT-Thorax, Sonographie oder CT-Abdomen) von großer Bedeutung ist.

Im weiteren Krankheitsverlauf wurden bei vielen Patienten, sowohl zum Re-Staging, aber auch zur Tumornachsorge bei endoskopisch schlecht einsehbarer Primärtumorregion weitere Bildgebungen durchgeführt. Im Vergleich zu den diagnostischen bildgebenden Verfahren bei Erstdiagnose waren Verlaufsbildgebungen deutlich seltener. Die Entscheidung zur Durchführung einer erneuten Bildgebung wird vor allem vom operativen Resektionsstatus, dem initialen Staging-Befund, der Lage des Primärtumors aber auch vom Beschwerdebild des Patienten abhängig gemacht. Gerade zum Ausschluss eines Tumorrezidivs kann, aufgrund der spiegelbefundlich nur schwer einsehbaren Lage, eine Verlaufsbildgebung richtungsweisend sein. Wie bereits angemerkt, wurde die Auswertung der Bildgebungen im weiteren Krankheitsverlauf dadurch erschwert, dass diese teilweise in externen radiologischen Instituten durchgeführt worden waren. Hierzu lag in den untersuchten Unterlagen keine vollständige Dokumentation vor. Es ist also gut möglich, dass die tatsächliche Zahl der Bildgebungen höher liegt als angegeben.

#### **4.2.4 Lokalisation**

Das Ergebnis dieser Untersuchung zeigte, dass es insgesamt mehr Plattenepithelkarzinome der Nasenhaupthöhle und des Vestibulum nasi gab als der Nasennebenhöhlen. Raumforderungen der Nasenhaupthöhle werden durch ihre etwas exponiertere anatomische Lage in der Regel früher, z.B. durch Nasenatmungsbehinderung und Epistaxis, symptomatisch. Bei einigen Patienten konnte der genaue Ursprung des Tumors in der Nasenhaupthöhle nicht mehr eindeutig identifiziert werden. Durch die anatomische Enge in der Nasenhaupthöhle können sich Plattenepithelkarzinome schnell auf mehrere Unterbereiche ausbreiten, und somit die Bestimmung der ursprünglichen Lokalisation erschweren.

Bei allen Plattenepithelkarzinomen der Nasennebenhöhlen in unserer Untersuchung war der Sinus maxillaris betroffen. In wenigen Fällen war zusätzlich der Sinus ethmoidalis und sphenoidalis befallen. Auch in der Literatur werden der Sinus maxillaris und die Nasenhaupthöhle als häufigste Lokalisation von Plattenepithelkarzinomen in diesem Bereich beschrieben [Das et al. 2005, Ansa et al. 2013]. So wird in einer Arbeit mit 2553 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen die Lokalisation im Sinus maxillaris mit

ca. 76 %, im Sinus ethmoidalis mit ca. 10,5 %, im Sinus sphenoidalis mit 4 % und im Sinus frontalis mit ca. 1,9 % angegeben [Ansa et al. 2013].

In unserer Analyse lag bei 5 Patienten (ca. 14 %) bereits bei Erstdiagnose eine Infiltration von knöchernen Strukturen oder der Orbita vor. Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten des Sinus maxillaris mit seiner Nähe zum Hartgaumen und der Orbita liegt es nahe, dass diese häufig als erstes durch das infiltrative Wachstum betroffen sind. Bossi et al. [2015] beschrieben auch eine Tumorausdehnung bis in Hirnstamm und Hypophyse. Eine solche Ausdehnung zeigte sich in dem untersuchten Patientenkollektiv nicht.

#### **4.2.5 Grading und TNM-Stadien**

In dem untersuchten Patientenkollektiv lag bei der überwiegenden Mehrzahl (n=21) der Patienten ein mäßig differenziertes Karzinom (G2) vor, bei etwa einem Drittel (n=10) ein schlecht differenziertes Karzinom und bei nur zwei Patienten ein gut differenziertes Karzinom. Karzinome der Nasenhaupthöhle wurden in dieser Untersuchung deutlich häufiger bereits in einem geringeren Stadium (T1-2) diagnostiziert als Plattenepithelkarzinome der Nasennebenhöhlen (Vgl. Abb. 10 und Abb. 11). So wurde bei den meisten Karzinomen des Sinus maxillaris bereits ein T4 Stadium festgestellt. Auch in der Untersuchung von Dulguerov et al. [2001] wurden Plattenepithelkarzinome der Nasenhaupthöhle deutlich häufiger im Tumorstadium T1-2 festgestellt, während Plattenepithelkarzinome der Nasennebenhöhlen (Sinus maxillaris und ethmoidalis) häufiger in fortgeschrittenen Tumorstadien (T3-4) festgestellt wurden. Dies unterstützt die bereits erläuterte These, dass Karzinome der Nasenhaupthöhle, durch ihre bereits in einem kleineren Tumorstadium auftretenden Symptome, schneller zu einem Arztbesuch und damit auch zur Diagnosestellung führen. Karzinome der Nasenhaupthöhle können in der Regel bereits durch die einfache Rhinoskopie festgestellt werden. Hingegen sind Karzinome der Nasennebenhöhlen primär nicht einsehbar, und können somit nur durch bildgebende Verfahren oder eine intraoperative Endoskopie der Nebenhöhlen visualisiert werden. Von den Patienten mit einem T4-Tumor lag bei 6 Patienten ein schlecht differenziertes Karzinom vor. Dies legt ein aggressiveres Wachstumsverhalten von schlecht differenzierten Karzinomen nahe. Näheres zum T-Stadium als prognostischer Faktor sowie zu cervikalen Lymphknoten- und Fernmetastasen wird unter 4.2.7. erläutert.

#### 4.2.6 Therapien

Bei operativer Therapie der Plattenepithelkarzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen ist eine vollständige Tumorentfernung im Sinne einer R0-Resektion entscheidend. Dies ist allerdings in einigen Fällen, vor allem bei bereits fortgeschrittenem Tumorstadium, nur mittels radikaler chirurgischer Maßnahmen zu erreichen. Insgesamt wurde bei den hier analysierten Patienten häufiger ein offener chirurgischer Zugang gewählt als ein endoskopischer Zugang. Da das Ziel der Operation die Sanierung des Tumors ist, muss der chirurgische Zugang gewählt werden, durch den die bestmögliche Visualisierung und Entfernung des Tumors erreicht werden kann. Hierbei spielt auch die Expertise des Operateurs eine Rolle. Auch wenn endonasal-endoskopische Eingriffe mit geringeren postoperativen Komplikationen und auch für den Patienten weniger belastenden Folgen verbunden sind, muss hier dieser Vorteil vor dem Hinblick auf die bestmögliche Tumoresektion abgewägt werden.

In vorliegender Untersuchung konnte bei insgesamt 21 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom eine R0-Resektion erzielt werden. Ein deutlicher Unterschied wird hier bei der getrennten Betrachtung von Karzinomen der Nasennebenhöhlen und der Nasenhaupthöhle deutlich. Von den Nasennebenhöhlenkarzinomen konnten nur 2 vollständig reseziert werden, jedoch 19 der Karzinome der Nasenhaupthöhle. Eine Limitation der vollständigen chirurgischen Resektion ist die Ausdehnung des Tumors. Wie bereits erwähnt lag bei den meisten Plattenepithelkarzinomen der Nasennebenhöhlen bereits ein weiter fortgeschrittenes Tumorstadium vor als bei denen der Nasenhaupthöhle. Durch die hierbei vorliegenden Infiltrationen (vgl. Tabelle 1) ergibt sich eine komplexe Situation, die eine vollständige Tumoresektion je nach Tiefe der Infiltration deutlich erschwert und somit ist eine R0-Resektion in einigen Fällen nicht erreichbar. So konnte bei zwei Patienten lediglich ein Debulking des Tumors erfolgen, hier wurde eine Radiochemotherapie eingeleitet. In der vorliegenden Untersuchung fällt auf, dass die 3 rein endonasalen Resektionen jeweils eine R0-Situation erzielen konnten. Dies lässt sich dadurch erklären, dass ein endonasaless Verfahren nur bei kleinen Tumoren (T1) gewählt wurde, welche mit genügend Sicherheitsabstand endoskopisch reseziert werden konnten. Durch diese Vorauswahl an Patienten in einem noch frühen Tumorstadium ergibt sich also das günstige Verhältnis in dieser Analyse bezogen auf R0-Resektionen bei den endonasal-endoskopischen Eingriffen. Diese Vorgehensweise kann deswegen nicht für alle Tumore empfohlen werden. Auch in einer Untersuchung von 120 Patienten von Hanna et al. [2009] wurde

bei 15 % der Patienten mit einem Karzinom der Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhle nach endoskopischer Tumoresektion eine R1-Situation beschrieben. Bei Hanna et al. lag bei 63 % der endonasal-endoskopisch resezierten Karzinome ein T1-2 Stadium vor, und bei 95 % der Patienten, welche über einen erweiterten kranioendoskopischen Zugang (mit zusätzlicher subfrontaler Kraniotomie) operiert worden waren, ein T3-4 Stadium. Auch hier zeigt sich also, dass das Operationsverfahren in Abhängigkeit von der Tumorgöße ausgewählt wird. Kleinere Tumore werden aufgrund der besseren Resektabilität eher endonasal-endoskopisch operiert, während bei größeren Tumoren zur besseren Übersicht chirurgisch invasive Verfahren favorisiert werden.

Aufgrund von postoperativen Hautdefekten wurde bei 9 Patienten eine Lappenplastik durchgeführt. Um für den Patienten nach ausgedehnten Tumoroperationen also auch ein ästhetisch-zufriedenstellendes Ergebnis, und damit auch verbesserte Lebensqualität bieten zu können, kann eine solche anschließende Lappenplastik sinnvoll sein.

In dieser Analyse wurde bei 2 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Nasennebenhöhle und bei 5 Patienten der Nasenhaupthöhle eine Neck Dissection durchgeführt. Hierbei zeigte sich bei 3 Patienten ein N0-Status, bei zwei Patienten ein N1 und bei zwei Patienten ein N2-Status. Das initiale Tumorstadium lag bei den Patienten mit positiven Lymphknoten bei zwei Patienten bei T1, bei einem bei T2 und bei einem bei T4. Die Neck dissection war aufgrund von sonographisch oder bildmorphologisch auffälliger cervikaler Lymphknoten erfolgt. Insgesamt zeigten sich jedoch bei 6 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhle bei Erstdiagnose cervikale Lymphknotenmetastasen (näheres hierzu unter 3.2.8). In dieser Untersuchung konnte somit kein direkter Zusammenhang zwischen der Ausprägung des Tumorstadiums und dem Vorkommen von cervikalen Lymphknotenmetastasen festgestellt werden. Eine prophylaktische Neck Dissection bei klinischem N0-Status wurde in dieser Analyse nicht durchgeführt und kann nicht grundlegend empfohlen werden. Vielmehr scheint die gründliche Sonographie der Halsweichteile bzw. die Durchführung von cervikalen bildgebenden Verfahren präoperativ von größter Bedeutung zu sein, um Patienten individuell und optimal behandeln zu können. Auch in der Literatur wird eine prophylaktische Neck Dissection, vor allem bezogen auf Karzinome der Nasennebenhöhlen, aufgrund der geringen Inzidenz von Lymphknotenmetastasen kontrovers gesehen [Abu-Ghanem et al. 2015, Bossi et al. 2016, Cantù et. al 2008, Robbins et al. 2011]. Kein Zweifel besteht an der

Sinnhaftigkeit einer Neck Dissection bei dem Vorliegen von Lymphknotenmetastasen. Eine elektive Neck Dissection wird von einigen der genannten Autoren für fortgeschrittene Plattenepithelkarzinome des Sinus maxillaris ab einem T3-Stadium empfohlen, eine prophylaktische Neck Dissection bei klinischem N0-Tumorstadium wird von vielen Autoren als kritisch gesehen. Für Patienten, welche bei Erstdiagnose einen cN0-Befund hatten, wurde in verschiedenen Studien ein Risiko von 3-30 % für die Entwicklung von Lymphknotenmetastasen angegeben. Auch wenn eine prophylaktische Neck dissection oder cervikale Bestrahlung das Risiko für das Auftreten von Rezidiv-Lymphknotenmetastasen verringert, konnte bislang kein eindeutiger Einfluss auf das Gesamtüberleben festgestellt werden [Abu-Ghanem et al. 2015, Bossi et al. 2016, Cantù et. al 2008, Robbins et al. 2011]. Da Lokalrezidive und Tumorresiduen die häufigsten Ursachen für ein Therapieversagen darstellen, ergibt sich für die adjuvante Therapie zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle nach der erfolgten chirurgischen Sanierung des Tumorgebietes ein besonderer Stellenwert [Abu-Ghanem et al. 2015, Patel et al. 2014]. Insbesondere bei Patienten, bei denen ein ausreichender Sicherheitsabstand nicht sicher erreicht werden kann und ein mögliches Residuum somit nicht auszuschließen ist, ist eine adjuvante Strahlentherapie indiziert [Cantù et. al 2008, Mendenhall et al. 2009, Robbins et al. 2011]. In vorliegender Analyse wurde bei insgesamt 16 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhle eine adjuvante Therapie an eine chirurgische Behandlung angeschlossen. Dies geschah bei 12 Patienten im Sinne einer Radiatio und bei 4 Patienten im Sinne einer Radiochemotherapie. Es wurden sowohl größere als auch kleinere Tumoren bestrahlt, da die Tumorgöße allein kein ausreichendes Kriterium für die Indikation zur Radiatio stellt. Die meisten dieser Patienten (n=8) hatten ein initiales T2-Tumorstadium gehabt, bei drei war ein T1-, bei einem ein T3- und bei 4 ein T4-Stadium festgestellt worden. Darüber hinaus war bei den meisten (n=9) dieser Patienten eine R0-Resektion erzielt worden. Die durchschnittliche Gesamtdosis der adjuvanten Radiatio lag bei 50-64 Gy. Auch Bossi et al. [2016] empfehlen eine postoperative Bestrahlungsdosis von 50-66 Gy je nach Risikoprofil des Patienten (Perineuralscheideninvasion, Ausdehnung, Sicherheitsabstand etc.). So wird hier für Patienten mit einem R1-Status aufgrund des erhöhten Risikos eine Dosis von 66 Gy und bei Patienten mit einem geringeren Risiko eine durchschnittliche Dosis von 60 Gy empfohlen. Auch in den NCCN® Guidelines [Version 2.20] wird die postoperative Bestrahlungsdosis von Nasennebenhöhlenkarzinomen mit 60-66 Gy angegeben.

Eine adjuvante Radiochemotherapie wurde bei 4 Patienten durchgeführt. Diese bestand aus den Kombinationen 5-Floururacil und Cisplatin oder auch Mitomycin C und 5-Floururacil oder Cisplatin Monotherapie. Aufgrund der geringen Fallzahlen von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen gibt es bislang keine eindeutige Therapieempfehlung bezüglich adjuvanter Chemotherapieregime. In vielen Studien zu Chemotherapien bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich wird zudem die Lokalisation im Bereich der Nebenhöhlen als Ausschlusskriterium gewählt, weshalb wenig vergleichbare Daten vorliegen [Bossi et al. 2015]. Hierdurch kommt retrospektiven Analysen eine besondere Bedeutung zu. Auch in der Literatur wird Cisplatin als eines der häufigsten Chemotherapeutika bei Plattenepithelkarzinomen verwendet, in einigen Fällen in Verbindung mit 5-Floururacil oder Taxanen. Diese Auswahl an Chemotherapeutika basiert auf der klinischen Erfahrung und weiterführenden Studien mit häufigeren Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen, wie z.B. Larynxkarzinomen [Bossi et al. 2015, Bossi et al. 2016, Licitra et al. 2003, Robbins et al. 2011]. Lediglich bei zwei Patienten wurde in der vorliegenden Untersuchung eine primäre Radiochemotherapie aufgrund des bereits stark ausgedehnten Tumorwachstums eingeleitet. Hier wäre eine chirurgische Tumoresektion nur durch sehr ausgedehnte und entstellende Maßnahmen möglich gewesen und zudem nicht im Sinne einer sinnvollen R0-Resektion. Auch in den NCCN® Guidelines [Version 2.20] wird für Patienten mit großen Nasennebenhöhlenkarzinomen (T4b) sowie unresektablen cervikalen Lymphknotenmetastasen die Durchführung einer definitiven Radiochemotherapie empfohlen. Die Wahl des Chemotherapeutikums wird auch hier als individuelle Entscheidung dargestellt, wobei die Kombination aus Cisplatin in Kombination mit Radiatio (66-72 Gy) als bevorzugte Therapie bezeichnet wird. Des Weiteren wird in mehreren Studien die Anwendung von einer neoadjuvanten Chemotherapie diskutiert. So verwendeten beispielsweise Hanna et al. [2011] eine Platin-basierte Chemotherapie in Kombination mit 5-Floururacil oder Taxanen bei insgesamt 46 Patienten vor einer weiteren chirurgischen oder strahlentherapeutischen Therapie. Hierdurch konnte eine hohe lokale Kontrolle erzielt werden mit einer Ansprechrates von 67 % und einem 2-Jahres-Überleben von 67 % [Hanna et al. 2011]. In unserer Analyse wurde bei keinem Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt. Auch in weiteren kleineren Studien konnte ein positiver Effekt durch neoadjuvante Therapieregime verzeichnet werden [Bossi et al. 2015, Licitra et al. 2003, Mendenhall et al. 2009]. Die Rolle einer

neoadjuvanten Chemotherapie bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Nasennebenhöhlen als Teil einer multimodalen Therapie sollte weiter diskutiert und durch klinische Studien weiter untersucht werden.

Eine Partikeltherapie wurde in vorliegender Analyse bei keinem Patienten verwendet. Diese kann durch ihre therapeutischen Vorteile wie das Erzielen einer maximalen Tumordosis bei Minimierung der Nebeneffekte, z.B. auf Retina und Gehirn, an Bedeutung gewinnen. Hierdurch sollen auch eine höhere lokale Tumorkontrolle und besseres Überleben erzielt werden können [Bossi et al. 2016, Patel et al. 2014]. Gerade im Hinblick auf den Standort des Universitätsklinikums Marburg könnten sich hier in Zukunft noch neue Möglichkeiten ergeben.

#### **4.2.7 Outcome und Metastasen**

In der vorliegenden Untersuchung konnten insgesamt bei 8 Patienten (22 %) cervikale Lymphknotenmetastasen der Plattenepithelkarzinome festgestellt werden. Bei 6 Patienten lagen diese bereits bei Erstdiagnose vor, bei zwei weiteren Patienten wurden sie im 3. Jahr und 10. Jahr nach Diagnosestellung festgestellt. Von den Patienten, welche cervikale Lymphknotenmetastasen entwickelten, hatten 3 Patienten zusätzliche Fernmetastasen und es verstarben insgesamt 5 Patienten an ihrem Tumorleiden. Es zeigt sich also eine ungünstige Beeinflussung der Prognose bei Vorliegen von cervikalen Lymphknotenmetastasen. In der Literatur werden Lymphknotenmetastasen ebenfalls, auch wenn die Inzidenz bei Plattenepithelkarzinome der Nasennebenhöhlen selten ist, als prognostisch ungünstiger Faktor beschrieben [Abu-Ghanem et al. 2015, Cantù et al. 2008, Dulguerov et al. 2001, Llorente et al. 2014]. Patienten mit Tumoren der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen entwickelten in dieser Untersuchung gleichhäufig Lymphknotenmetastasen. Zudem war, wie auch in der Literatur beschrieben, der Sinus maxillaris die häufigste Primärtumoralokalisation innerhalb der Nasennebenhöhlen bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen [Cantù et al. 2008]. Fraglich bleibt, ob dieses Verhältnis schlicht dadurch bedingt ist, dass der Sinus maxillaris insgesamt die häufigste Lokalisation von Plattenepithelkarzinomen der Nasennebenhöhlen in unserer Untersuchung darstellt, oder ob es tatsächlich häufiger zu Lymphknotenmetastasen ausgehend von dieser Lokalisation kommt.

Fernmetastasen wurden in dieser Analyse insgesamt bei 2 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Nasenhaupthöhle und bei 3 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Nasennebenhöhle diagnostiziert. Da 4 der 5 Patienten mit

Fernmetastasen innerhalb der ersten 1-2 Jahre nach Diagnose der Fernmetastasen verstarben, spricht dies für eine verschlechterte Prognose bei Auftreten von Fernmetastasen. Von den Patienten, bei denen Fernmetastasen festgestellt wurden, lag bei 2 Patienten ein T4-, bei einem ein T3- und bei einem ein T2-Stadium vor. Zu einem Patienten war das initiale T-Stadium in den vorliegenden Unterlagen nicht dokumentiert. Von den Patienten mit einem T1-Stadium entwickelte somit kein Patient Fernmetastasen, was den Zusammenhang zwischen fortgeschrittenem Tumorstadium und der Ausbildung von Fernmetastasen nahelegt. Insgesamt entwickelten in der vorliegenden Untersuchung 14 % der Patienten Fernmetastasen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Llorente et al. [2014], welche eine Fernmetastasenrate von ca. 10 % beschreiben. Eine weitere Beobachtung ist, dass von den Patienten mit Lymphknoten- und Fernmetastasen das histopathologische Tumorgrading in der vorliegenden Studie von G1-3 variiert. Auch Llorente et al. [2014] bezweifeln den prognostischen Wert des Tumorgradings für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Nasennebenhöhlen.

Ein Rezidiv trat in der vorliegenden Untersuchung bei insgesamt 28 % (n=10) der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom auf. Die initialen T-Stadien waren hier ohne auffallende Häufung gleichmäßig von T1-4 verteilt. Nur durch das T-Stadium lässt sich also kein direkter Rückschluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs ziehen. Auch durch den alleinigen R-Status lassen sich keine direkten Schlüsse auf das Auftreten von Rezidiven ziehen. Bei 7 der 10 Patienten mit einem Tumorrezidiv war von einer R0-Resektion ausgegangen worden. Von den Patienten, bei denen von einer R0-Resektion ausgegangen worden war, wurde bei 4 Patienten keine weitere adjuvante Therapie durchgeführt. Bei 2 Patienten war eine Radiotherapie und bei einem eine Radiochemotherapie erfolgt. Die vorliegenden Daten reichen jedoch nicht aus, um valide Aussagen über den Vorteil einer adjuvanten Therapie nach einer chirurgischen Tumorresektion zu treffen, da sich die verschiedenen operativen Ansätze und heterogenen adjuvanten Therapiekonzepte nicht direkt vergleichen lassen. Wie bereits erläutert (vgl. 4.2.6.), wird jedoch der adjuvanten Therapie zur Vermeidung von lokalen Tumorrezidiven ein enormer Stellenwert zugeschrieben. Es fällt jedoch auf, dass bei vielen Patienten, bei denen ein Rezidiv auftrat, die Prognose hiernach deutlich verschlechtert war. So lagen bei 5 Patienten mit einem Rezidiv auch cervikale Lymphknotenmetastasen und bei 4 Patienten Fernmetastasen vor (Vgl. Abbildung 18 und 19 unter 3.2.8). Was genau die Aggressivität des Tumors und damit die Rezidivneigung bedingt, lässt sich allein aus den vorliegenden Unterlagen nicht



feststellen. Im vorliegenden Patientenkollektiv liegt die Rate von Lokalrezidiven unter der in der Literatur beschriebenen Rate von 41-51,3 % [Dulguerov et al. 2001, Licitra et al. 2003]. Hier ist jedoch hinzuzufügen, dass ein direkter Vergleich der Untersuchungen nur eingeschränkt möglich ist, da in diesen Untersuchungen mehrere Histologien (PEC, Adenokarzinom, SNUC etc.) zusammengefasst wurden.

Anhand der vorliegenden Daten fällt auf, dass die meisten Patienten, die an ihrer Tumorerkrankung verstarben, bereits in den ersten 2 Jahren nach Tumordiagnose verstarben. Zudem verstarben viele Patienten nach dem Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen. Auch die meisten Tumorrezidive traten bereits in den ersten beiden Jahren nach Diagnosestellung auf. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich aufgrund der variablen Therapien und der geringen Fallzahlen keine evidente Therapieempfehlung aussprechen. Ein multimodaler Therapieansatz im Sinne einer chirurgischen Therapie sowie einer adjuvanten Radio(chemo)therapie scheint allerdings die beste Option zur Therapie von Plattenepithelkarzinomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen zu sein. Bei Auftreten des Rezidivs wurde nur bei einem Patienten eine palliative Radiochemotherapie eingeleitet. Bei allen anderen erfolgte zunächst eine operative Sanierung des Rezidivs. Bei vier Patienten wurde anschließend eine adjuvante Therapie angeschlossen. Die Sanierung des Lokalbefundes ist, sofern möglich, auch bei Tumorrezidiven die Therapie der Wahl. Vor allem bei vorhandenen Strahlenreserven des Patienten sollte eine adjuvante Therapie angeschlossen werden.

In der Literatur wird das 5-Jahres-Überleben von Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhle mit ca. 50-60 % angegebenen [Dulguerov et al. 2001, Llorente et al. 2014]. In dieser Untersuchung konnte bei 25 Patienten mit einem Plattenepithelkarziom nach dem ersten Jahr, für 21 Patienten nach dem zweiten Jahr und für 10 der Patienten nach dem 5. Jahr krankheitsfreies Überleben dokumentiert werden. Wie bereits erwähnt, lagen bei 15 Patienten nach dem 5. Jahr keine verwertbaren Verlaufsdaten aus der Tumorsprechstunde vor. Ob dies aus mangelnden Symptomen bei subjektiver Gesundheit oder durch Versterben im häuslichen Umfeld geschah, lässt sich anhand unserer Daten nicht erheben. Die Abweichung unserer Daten von denen der Literatur kann also durch die hieraus entstehenden Datenlücken begründet sein.

### 4.3 Adenokarzinome

Ein Adenokarzinom der Nasennebenhöhle wurde in dieser Untersuchung zwischen 2004-2015 bei insgesamt 15 Patienten festgestellt (28 % des Gesamtpatientenkollektivs). Dieser Anteil ist etwas mehr als in der Literatur beschreiben, in der ein Anteil von ca. 11,4-15 % aller Nasennebenhöhlenkarzinome beobachtet wurde. Darüber hinaus wurde übereinstimmend von einem überwiegend männlichen Patientengut von 71-90 % berichtet [Bimbi et al. 2004, Dulguerov et al 2001, Orvidas et al. 2005, Turner et al. 2012]. Der Großteil (60 %) der Patienten mit einem Adenokarzinom in unserer Analyse war männlich, jedoch waren mit 40 % weiblichen Patienten deutlich mehr Frauen betroffen, als in den o.g. Studien beschrieben wurde. Dazu ist zu sagen, dass in diesen Studien das Patientengut mit ca. 24-124 Patienten größer war als in der vorliegenden Untersuchung und der direkte Vergleich somit nur eingeschränkt möglich ist. Dass mehr männliche Patienten an einem Adenokarzinom der Nasennebenhöhlen erkrankten könnte dadurch begründet sein, dass die beruflichen Risikogruppen (Schreiner/Tischler) zu einer historisch hauptsächlich von Männern ausgeübten Berufen gehört. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag in dieser Untersuchung bei 67 Jahren, wobei auch hier auffällt, dass Männer mit durchschnittlich 63 Jahren deutlich früher erkrankten als Frauen, mit 77 Jahren. In den o.g. Studien lag das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose eines Adenokarzinoms der Nasennebenhöhlen bei 60-64 Jahren, eine Unterscheidung zwischen dem Alter männlicher und weiblicher Patienten wurde hier nicht getroffen. Das frühere Erkranken männlicher Patienten könnte auch hier mit den als ursächlich zu betrachtenden Risikofaktoren liegen. Näheres hierzu wird unter 4.3.1. diskutiert. Die Neuerkrankungen pro Jahr waren in der durchgeführten Untersuchung zwischen 2004-2012 relativ konstant geblieben, mit ca. 1-2 Erstdiagnosen pro Jahr. Auch Turner et al. [2012] beschreiben, dass die Inzidenz von Adenokarzinomen in den USA in den letzten Jahrzehnten konstant geblieben ist. Die arbeitsschutzrechtlichen Maßnahmen, die zum Schutz vor Adenokarzinomen der Nasennebenhöhlen, z.B. bei Holzverarbeitenden Berufen, eingeführt wurden, scheinen also bislang noch keine eindeutige Auswirkung auf die Entstehung der Karzinome zu haben. Eine exakte Aussage diesbezüglich lässt sich aber anhand dieser Untersuchung nicht treffen, da vermutet wird, dass sich Adenokarzinome auch nach einer Latenzzeit von bis zu 20 Jahren und einer kurzen Exposition von wenigen Jahren zu den genannten Stäuben, entwickeln können [Bimbi et al. 2004].

#### **4.3.1. Risikofaktoren**

Im Gegensatz zu den Patienten, die an einem Plattenepithelkarzinom erkrankten, fällt bei der Untersuchung der Patienten mit einem Adenokarzinom auf, dass nur ein Patient aus der Patientengruppe Raucher war. Genauso fällt auf, dass nur ein Patient einen schädlichen Alkoholkonsum von ca. 1-2 Bier/Tag angab. Weitaus häufiger waren hingegen Patienten vertreten, die beruflich zu schädlichen Stäuben exponiert waren. So waren 6 (40 %) der untersuchten männlichen Patienten Schreiner oder Tischler. Bei 3 Patienten fehlte die eindeutige Angabe zur beruflichen Tätigkeit in der Patientendokumentation. Der übereinstimmend in der Literatur beschriebene Zusammenhang zwischen der Exposition zu Hart- und Weichholzstäuben und der Entstehung von Adenokarzinomen der Nasennebenhöhlen spiegelt sich also in der durchgeführten Untersuchung wider [Bimbi et al. 2004, Bossi et al. 2013, Das et al. 2005]. Bei den weiblichen Patienten war als berufliche Tätigkeit Hausfrau oder Rentnerin aufgeführt. Ob bei diesen Patientinnen allerdings im häuslichen Umfeld oder in früheren Jahren eine Exposition zu genannten Risikofaktoren vorgelegen haben könnte, ließ sich in unserer Analyse retrospektiv nicht mehr nachvollziehen.

#### **4.3.2 Symptome**

Die häufigsten Symptome bei Erstdiagnose eines Adenokarzinoms der Nasennebenhöhlen waren im vorliegenden Kollektiv Nasenatmungsbehinderung sowie Rhinorrhoe, gefolgt von Epistaxis und Cephalgien (vgl. Abb. 18). Bei einem Patienten war es zu Epiphora durch Verlegung des Ductus nasolacimalis gekommen. Dies weicht nicht sonderlich von den Beobachtungen zu den Symptomen bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom ab, so dass festzustellen ist, dass es keine spezifischen Symptome gibt, welche einen Hinweis auf die Entität eines Karzinoms der Nasennebenhöhle geben können. Bei Patienten mit persistierenden Symptomen, und insbesondere bei zusätzlicher Exposition zu Risikofaktoren für die Entstehung von Karzinomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen, sollte, falls sich keine spiegelbefundliche Ursache der Beschwerden feststellen lässt, zur weiteren Diagnostik also unbedingt ein bildgebendes Verfahren angewendet werden.

#### **4.3.3 Diagnostische bildgebende Verfahren**

Ebenso wie für alle Karzinome der Nasennebenhöhle ist auch für Adenokarzinome eine Diagnose in einem frühen Stadium als prognostisch günstig zu werten. Daher ist auch hier die Durchführung von bildgebenden Verfahren zur Diagnosestellung von großer

Bedeutung. In dieser Untersuchung waren alle Adenokarzinome in den Nasennebenhöhlen lokalisiert. Hierdurch kommt der Bildgebung eine besondere Bedeutung bei, da die Nasennebenhöhlen in der endoskopisch-endonasalen Untersuchung bei nicht voroperierten Patienten in der Regel nicht einsehbar sind, und daher das Vorliegen einer Raumforderung hauptsächlich über bildgebende Verfahren festgestellt werden kann. Da Adenokarzinome die häufigste Entität von Karzinomen des Sinus ethmoidalis darstellen, kann allein schon die Lokalisation hier hinweisend auf die Tumorentität sein [Bimbi et al. 2004].

Bei Erstdiagnose wurde bei etwa gleich vielen Patienten ein CT oder MRT durchgeführt. So erfolgte bei 14 Patienten ein CT-Gesichtsschädel/NNH, bei 6 Patienten ein MRT-Gesichtsschädel/NNH und bei 8 Patienten ein MRT-Schädel. Beide Arten der Bildgebung haben Vorteile. Im CT können z.B. knöcherne Destruktionen besser dargestellt werden, im MRT kann dagegen eine Weichteilinfiltration besser beurteilt werden. Ein eindeutiger Vorteil für eine der beiden Bildgebungen ergibt sich nicht. Wichtig ist jedoch, wie für alle Karzinome der Nasennebenhöhlen, die genaue präoperative Kenntnis über Lokalisation und Ausdehnung des Tumors für eine optimale chirurgische Resektion.

Bei fast der Hälfte der Patienten erfolgte die Durchführung eines CT-Thorax zum Ausschluss von pulmonalen Metastasen. Insgesamt entwickelten 3 Patienten mit einem Adenokarzinom Fernmetastasen. Das Staging hat bei diesen Patienten einen hohen Stellenwert. Auch wenn Fernmetastasen bei Adenokarzinomen der Nasennebenhöhlen selten sind, sollte doch ein regelhaftes Staging erfolgen, um Patienten mit Fernmetastasen optimal behandeln zu können.

Da das Auftreten eines Rezidivs/Residuums bei Adenokarzinomen der Nasennebenhöhlen rein klinisch nur eingeschränkt möglich ist, erfolgte auch im weiteren Krankheitsverlauf die Durchführung von bildgebenden diagnostischen Verfahren. Hier wurden sowohl MRT (5 Gesichtsschädel/NNH, 5 Schädel) als auch CT (5 Gesichtsschädel/NNH, 1 Schädel) veranlasst. Gerade im Hinblick darauf, dass in dieser Untersuchung 53 % der Patienten mit einem Adenokarzinom ein Tumorrezidiv entwickelten, ist eine solche Verlaufsbildgebung von großem Wert. So empfehlen auch Rampinelli et al. [2018] die Durchführung von MRT- oder CT-Verlaufsbildgebungen im Rahmen der Nachsorge im Abstand von 3-6 Monaten für die ersten 24 Monate. Zudem sollte auf die Vergleichbarkeit der Bildgebungen geachtet werden. Wenn also

beispielsweise präoperative Bildgebungen mittels MRT erfolgten, sollte postoperativ ebenfalls Verlaufskontrollen mittels MRT durchgeführt werden.

#### **4.3.4 Lokalisation**

In der vorliegenden Untersuchung war das Adenokarzinom bei allen Patienten in den Nasennebenhöhlen lokalisiert. Bei 6 Patienten war zusätzlich auch die Nasenhaupthöhle betroffen. Die Adenokarzinome wurde bei den meisten Patienten erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium (T3-4) diagnostiziert, weshalb der Tumor in vielen Fällen bereits auf mehrere Nasennebenhöhlen ausgebreitet war. Auch in einer retrospektiven Untersuchung von 24 Patienten mit einem Adenokarzinom der Nasennebenhöhlen von Orvidas et al. [2005] wurde bei 75 % der Patienten eine Beteiligung von mehr als einer Region der Nasennebenhöhlen und Nase beschrieben. Wie auch in der Literatur beschrieben, war die häufigste Lokalisation in der vorliegenden Untersuchung der Sinus ethmoidalis (n=9) [Bimbi et al. 2004, Bossi et al. 2013, Orvidas et al. 2005]. Durch die anatomische Nähe des Sinus ethmoidalis zur Orbita erklärt sich auch die vergleichsweise häufige (n=3) Infiltration der Orbita durch den Tumor. Ebenso lässt sich die in 4 Fällen vorliegende Infiltration der Schädelbasis durch die speziell für den Sinus ethmoidalis aber auch Sinus sphenoidalis bestehende anatomische Nähe zur Schädelbasis erklären. Im Vergleich dazu lag in vorliegender Analyse nur bei 14 % der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom eine solche Infiltration vor. Sowohl die Tumorentität als auch die Lokalisation des Tumors scheinen also eine Bedeutung im Zusammenhang mit der Infiltration umliegender Strukturen zu haben.

#### **4.3.5 Grading und TNM-Stadien**

In dieser Untersuchung zeigten sich bei der Analyse des TNM-Stadiums ähnliche Ergebnisse wie schon bei den Plattenepithelkarzinomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhle. So wurden die meisten Karzinome hier bereits in einem fortgeschrittenen Tumorstadium von T3-4 diagnostiziert (siehe Abb. 24). Da bei den Patienten mit einem Adenokarzinom bei allen Patienten die Nasennebenhöhlen betroffen waren, konnten diese Tumore vergleichsweise lange in den nicht-einsehbaren Gebieten symptomarm wachsen, was als Ursache für die späte Symptomstellung gesehen werden kann. Im Vergleich dazu war bei den Plattenepithelkarzinomen (Siehe 4.2.4 und 4.2.5) in einigen Fällen die Diagnose bereits in einem früheren Stadium erfolgt, da diese aufgrund ihrer Lokalisation in der Nasenhaupthöhle bereits früher

symptomatisch wurden. In der Untersuchung von Kiliç et al. [2018] wurden die meisten Adenokarzinome in den Tumorstadien T1 und T4 festgestellt. Hierzu ist anzumerken, dass in die Untersuchung von Kiliç et al. auch Adenokarzinome der Nasenhaupthöhle eingeschlossen wurden, während in der vorliegenden Untersuchung alle Adenokarzinome in den Nasennebenhöhlen lokalisiert waren. Wenn man die Untersuchung von Kiliç et al. vor diesem Hintergrund betrachtet, fällt auf, dass auch hier die Karzinome der Nasennebenhöhlen häufiger in höheren Tumorstadien (T3-4) diagnostiziert wurden, während die Tumoren der Nasenhaupthöhle zu 71 % in einem T1-Stadium festgestellt wurden. Dies deckt sich also mit den Beobachtungen aus der vorliegenden Untersuchung.

Weiterhin fällt die breite Verteilung von G1-3 auf die verschiedenen Tumorstadien auf. Hier lässt sich kein Trend abzeichnen, und auch bei den fortgeschrittenen T4-Tumoren wurde z.T. ein gutes bis mäßig differenziertes Karzinom festgestellt. Der prognostische Wert des Gratings in Bezug auf Adenokarzinome ist anhand dieser Daten nicht eindeutig belegbar. Näheres zu den Patienten mit cervikalen Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen wird unter 4.3.7 diskutiert.

#### **4.3.6 Therapien**

Auch für Adenokarzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhle gilt die vollständige chirurgische Tumoresektion als beste Therapieoption. Diese wird durch die komplexe Anatomie der Nasennebenhöhlen und ihrer Nähe zu wichtigen Strukturen wie Orbita und Schädelbasis deutlich erschwert. Da in dem untersuchten Patientenkollektiv die Adenokarzinome zum größten Teil in einem fortgeschrittenen Tumorstadium festgestellt wurden, bedurfte es hier einer hohen chirurgischen Expertise und sorgfältige Auswahl des operativen Verfahrens. Bei allen Patienten in dieser Gruppe wurde zunächst eine chirurgische Resektion des Tumors vorgenommen. Hierzu wurden, wie auch bei den Plattenepithelkarzinomen, häufiger „offene“ Zugänge wie die laterale Rhinotomie, Hemimaxillektomie oder transkranielle Zugänge gewählt als die rein endonasal-endoskopischen. Im vorliegenden Kollektiv wurde nur bei 4 Patienten eine endonasal-endoskopische Operation durchgeführt. Trotz der bekannten Vorteile der endoskopischen Verfahren, wie z.B. kürzerer Hospitalisierung, besserer Lebensqualität, geringerer postoperative Komplikationen und geringerer Mortalität im Vergleich zu konventionellen offenen chirurgischen Verfahren muss, wie bereits erwähnt, im Sinne des Patienten das beste Verfahren gewählt werden. Limitationen ergeben sich vor allem

bei tieferer Tumordinfiltration, z.B. im Bereich der Orbita, der Schädelbasis und Dura. Daher sollte, wenn aufgrund der genannten Gründe Unsicherheit bezüglich der Möglichkeit einer R0-Resektion besteht, ein „offener“ Zugang gewählt werden. Durch die operative Therapie des Primärtumors konnte bei 6 Patienten eine R0-Resektion erzielt werden, bei 4 Patienten verblieb fragliches Residualtumorgewebe und bei 2 Patienten wurde eine R2-Resektion vorgenommen. Zu 3 Patienten war der eindeutige R-Status aus den Akten nicht ersichtlich. Trotz der zum Teil radikalen chirurgischen Maßnahmen war also bei einigen Patienten eine komplette und radikale Tumoroperation nicht möglich. Nicolai et al. [2016] berichten von 10,6 % R1-Resektionen von Adenokarzinomen, welche über einen endonasal-endoskopischen Zugang operiert wurden. Verschiedene Autoren empfehlen daher die Auswahl von endonasal-endoskopischen Verfahren zur Resektion von Karzinomen bei ausgewählten Patienten mit frühen Tumorstadien und somit noch weniger ausgedehnten Befunden [Robbins et al. 2011, Hanna et al. 2009]. Nicolai et al. [2016] betonen zudem, dass „offene“ kraniofaziale Zugänge, auch bei vorhandener chirurgischer Expertise, mit einer nicht vernachlässigbaren Mortalitätsrate von 4,7 % verbunden sind, und favorisieren aufgrund der o.g. Vorteile die endoskopische Tumoresektion bei Adenokarzinomen der Nasennebenhöhlen.

Nur bei einem Patienten mit einem Adenokarzinom erfolgte die Durchführung einer Neck Dissection (beidseits) mit dem Ergebnis eines pN2c-Status. In der präoperativen Sonographie der Halsweichteile hatten sich hier pathologisch veränderte Lymphknoten gezeigt. Lediglich ein weiterer Patient dieser Gruppe entwickelte im weiteren Krankheitsverlauf cervikale Lymphknotenmetastasen, und dies im 7. Jahr nach Diagnosestellung. Aufgrund der Seltenheit einer cervicalen Metastasierung bei Adenokarzinomen der Nasennebenhöhlen kann also die Durchführung einer Neck Dissection bei einem sonographisch und klinischem N0-Hals nicht empfohlen werden. Verschiedene Autoren unterstützen diese Ansicht, die beste Vorgehensweise bei klinischem N0-Befund wird jedoch weiterhin diskutiert [Cantù et al. 2008, Rampinelli et al. 2018].

Eine adjuvante Bestrahlung wurde bei 7 der 15 Patienten mit einem Adenokarzinom der Nasennebenhöhlen durchgeführt. Die durchschnittliche GHD lag bei 55 Gy. Vor allem im Hinblick auf die bei einigen Patienten verbliebenen Residualtumoren erscheint diese Therapie zur besseren Lokalkontrolle besonders wichtig. Auch in der retrospektiven

Analyse von Nicolai et al. [2016] wurde bei 67,3 % der Patienten nach einer endoskopischen Resektion eines Adenokarzinoms eine adjuvante Strahlentherapie mit einer durchschnittlichen GHD von 50-66 Gy angewendet. Grade bei fortgeschrittenen Tumoren wird die adjuvante Radiotherapie nach chirurgischer Resektion des Adenokarzinoms empfohlen [Rampinelli et al. 2018]. In den NCCN® Guidelines [Version 2.20] wird eine adjuvante Radiotherapie für alle Nasennebenhöhlenkarzinome empfohlen, bei denen entweder eine R1-Resektion oder eine R0-Resektion mit wenig Sicherheitsabstand durchgeführt wurde. Zudem wird eine adjuvante Radiotherapie in den NCCN® Guidelines bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen und Patienten mit perineuraler/perivaskulärer/lymphatischer Tumorausbreitung empfohlen. Bei 3 Patienten erfolgte in der vorliegenden Untersuchung die Durchführung einer Radiochemotherapie. Die Chemotherapie erfolgte bei zwei Patienten mit Cisplatin und 5-Fluoruracil, bei einem Patienten erfolgte eine Monotherapie mit 5-Fluoruracil. Auch in der Literatur wird hinsichtlich der systemischen Chemotherapie von Adenokarzinomen der Nasennebenhöhle eine Kombination aus Cisplatin und 5-Fluoruracil empfohlen [Bossi et al. 2015, Llorente et al. 2014]. Wie bereits in 4.2.6 erwähnt, wird auch in den NCCN® Guidelines [Version 2.20] als bevorzugtes Therapieregime der Radiochemotherapie bei Patienten mit Nasennebenhöhlenkarzinomen die Kombination aus Cisplatin und einer Bestrahlung mit ca. 66-72 Gy angegeben. Hierbei ist zu beachten, dass in den NCCN® Guidelines [Version 2.20] mehrere Entitäten von Karzinomen der Nasennebenhöhlen in den Empfehlungen zusammengefasst sind, und von den in dieser Untersuchung berücksichtigten Entitäten nur SNUC eine gesonderte Auflistung in den NCCN® Guidelines finden. Überdies diskutieren mehrere Autoren in ihrer Untersuchung den prognostischen Wert einer p53-Mutation bei Durchführung einer platinhaltigen Chemotherapie. In verschiedenen Studien konnte bei Patienten mit einem Adenokarzinom der Nasennebenhöhle und nicht-funktionalem p53 ein deutlich schlechteres Ansprechen auf Cisplatin-haltige Chemotherapie und damit auch einer insgesamt schlechteren Prognose gezeigt werden. Bei Patienten mit einem funktionalen p53 konnte dagegen ein deutlich besseres Ansprechen auf platinhaltige Chemotherapie verzeichnet werden [Bossi et al. 2013, Bossi et al. 2015, Licitra et al. 2004, Llorente et al. 2014]. In vorliegender Analyse lagen keine Werte zum p53-Status vor, weshalb diese Unterscheidung hier nicht getroffen werden konnte. Um die Rolle von p53 als prognostischen Faktor bei der Therapie von Adenokarzinomen der Nasennebenhöhlen



genauer einschätzen zu können, sind weitere klinische Studien notwendig. Ebenso, wie bereits unter 4.2.6 erläutert, wird in einigen Studien eine neoadjuvante Chemotherapie auch bei Adenokarzinomen der Nasennebenhöhlen diskutiert [Bossi et al. 2015, Licitra et al. 2003]. So beschreiben Bossi et al. [2015] eine komplette Remission bei bis zu 40 % der Patienten nach einer neoadjuvanten Therapie mit Cisplatin, 5-Fluoruracil und Leucovorin. Die Wahrscheinlichkeit einer Remission war hier bei den Patienten mit einem funktionierenden p53 deutlich höher, egal, ob es sich um Wildtyp-p53 oder ein mutiertes p53 mit erhaltender Funktion handelte. In vorliegender Untersuchung wurde eine solche Therapie bei einem Adenokarzinom nicht durchgeführt. Um den Stellenwert einer neoadjuvanten Therapie besser bewerten zu können, bedarf es weiterer randomisierter klinischer Studien.

Bei 4 Patienten des analysierten Kollektivs erfolgte eine Brachytherapie (Gesamtdosis durchschnittlich 5-30 Gy). Dies geschah bei Patienten mit ausgedehnten Tumoren (T3-4) und fraglichem Residualgewebe nach Operation. Ein Patient befand sich bereits kurz danach in einem palliativen Setting. Für 3 Patienten konnte für die ersten 4 Jahre Tumorfreiheit festgestellt werden, jedoch entwickelten alle im 5. Jahr nach Diagnosestellung ein Tumorrezidiv. Ein Patient verstarb kurz darauf. Die zusätzliche Brachytherapie erzielte im untersuchten Kollektiv für den kurzfristigen Verlauf von bis zu 4 Jahren ein gutes Ergebnis und kann möglicherweise bei inkompletter Resektion das Outcome verbessern. Teudt et al. [2014] empfehlen eine Brachytherapie mit einer durchschnittlichen Dosis von 10-30 Gy mit einer Isodosis von 150-200 % im Gebiet der histologischen R1-Resektion. Sie beschreiben hierdurch eine gute Lokalkontrolle bei gleichzeitiger Minimierung der Bestrahlungsnebenwirkungen. Um den genauen therapeutischen Effekt von Brachytherapie-Applikatoren in der Therapie von Karzinomen der Nasennebenhöhlen beurteilen zu können, benötigt es weitere prospektive randomisierte Studien, welche aufgrund der geringen Fallzahlen jedoch schwer umzusetzen sind.

Insgesamt fällt bei der Betrachtung der Therapien von Adenokarzinomen in unserer Analyse das breite Spektrum an therapeutischen Modalitäten auf, und es lässt sich kein einheitliches Prozedere erkennen. Die Auswahl der optimalen Therapie bleibt also auch bei Adenokarzinomen eine Einzelfallentscheidung, welche abhängig vom Allgemeinzustand, Tumorausdehnung und Nebenerkrankungen zusammen mit dem Patienten getroffen werden sollte.

#### **4.3.7 Outcome und Metastasen**

Adenokarzinome der Nasennebenhöhlen entwickeln selten Lymphknotenmetastasen; in der Literatur werden Raten von 2,4-8 % bei Erstdiagnose und 1,8-2,4 % im weiteren Krankheitsverlauf beschrieben [Rampinelli et al. 2018]. Dies liegt vermutlich unter anderem daran, dass die Nasenhaupthöhle und die Nasennebenhöhlen insgesamt wenig Lymphabflussgefäße beinhalten. Im Vergleich dazu metastasieren gut lymphatisch drainierte Gebiete, wie z.B. der Naso- und Oropharynx, deutlich häufiger [Donhuijsen et al. 2016].

Das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen ist darüber hinaus mit einer schlechten Prognose assoziiert [Cantù et al. 2008]. In der vorliegenden Untersuchung wurden nur bei einem Patienten bei Erstdiagnose cervikale Lymphknotenmetastasen festgestellt. Diese konnten durch eine Neck dissection gesichert werden (pN2c). Bei diesem Patienten lagen zusätzlich bereits bei Erstdiagnose pulmonale Fernmetastasen vor, der Patient verstarb 8 Monate nach Diagnosestellung. Auch in der vorliegenden Analyse war die Prognose bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen also deutlich schlechter. In der vorliegenden Analyse wurde der Zeitraum von durchschnittlich 5 Jahren nach Erstdiagnose beobachtet. Bei einem Patienten wurden jedoch im 7. Jahr nach Diagnosestellung cervikale Spätmetastasen festgestellt. Bei diesem Patienten lag bereits seit dem 5. Jahr nach Erstdiagnose ein Tumorrezidiv vor. Trotz des insgesamt eher aggressiven Wachstums der Adenokarzinome scheint aber die lymphogene Metastasierung, auch im Vergleich zu Patienten mit Plattenepithelkarzinomen, nicht häufig zu sein. Auch Llorente et al. [2014] beschreiben eine weniger häufiges Vorkommen von Lymphknotenmetastasen bei Adenokarzinomen im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen.

Darüber hinaus wurden bei 3 Patienten (20 %) Fernmetastasen (pulmonal/ossär) festgestellt. Bei allen 3 Patienten lag initial bereits ein T4-Tumorstadium vor. 2 dieser Patienten verstarben wenige Monate nach Diagnose der Metastasen, ein weiterer wurde palliativ entlassen und stellte sich anschließend zu keiner Nachsorgeuntersuchung vor. Es ist also davon auszugehen, dass dieser Patient im häuslichen Umfeld verstorben ist. In einer retrospektiven Arbeit mit 117 Patienten von Donhuijsen et al. [2016] entwickelten insgesamt 15,4 % der Patienten Fernmetastasen, hauptsächlich ossär und pulmonal, wie auch in der vorliegenden Analyse. In unserer Analyse wurde auch bei den Plattenepithelkarzinomen eine ähnliche Verteilung von ca. 13,8 % Patienten mit

Fernmetastasen festgestellt. Auch bei diesen Patienten lagen wie bei den Patienten mit einem Adenokarzinom, welche Fernmetastasen entwickelten, die Tumore bei Erstdiagnose bereits in einem fortgeschrittenen Tumorstadium vor. Dies bestätigt, dass nicht nur die Tumorentität, sondern auch die Tumorgroße relevant bei der Entstehung von Fernmetastasen ist.

Von weitaus größerer Bedeutung scheint jedoch das Auftreten von Lokalrezidiven zu sein. Diese traten bei Patienten mit einem Adenokarzinom in der vorliegenden Untersuchung prozentual gesehen deutlich häufiger auf als bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom. Wie unter 3.3.6 beschrieben, traten die Rezidive zwar häufiger bei größeren Tumoren auf, wurden jedoch auch bei initialem T1-Stadium beobachtet. Bei zwei der Patienten lag eine R0-Resektion vor, bei zwei eine R1-Resektion, bei einem eine R2-Resektion und bei vier Patienten war der initiale R-Status anhand der Unterlagen nicht mehr eindeutig nachvollziehbar. Auch Rampinelli et al. [2018] beschreiben die Rezidive von Adenokarzinomen als besonders aggressiv. Die Therapie der Rezidive variierte in dieser Analyse. So wurde sowohl ein operatives Konzept mit einer anschließenden Radiatio oder Radiochemotherapie durchgeführt, aber auch eine palliative Chemotherapie. Wie auch für die Therapie des Primärtumors ist also auch die Therapie des Tumorezidivs nicht einheitlich festgelegt, und muss zusammen mit dem Patienten in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, chirurgischer Resektabilität, Strahlenreserven und Organfunktionen getroffen werden. Anhand der gehäuften Rezidive wird deutlich, dass bislang noch kein optimales Konzept zur lokalen Tumorkontrolle vorhanden ist. Die Bedeutung der adjuvanten Therapie ist unumstritten, jedoch ist zur Vermeidung von Lokalrezidiven insbesondere die initiale R0-Resektion entscheidend.

Da alle Patienten in der vorliegenden Untersuchung bei der Behandlung des Primärtumors eine operative Therapie erhielten, liegen keine Daten bezüglich der Rezidivraten im Vergleich zu einer definitiven Radiochemotherapie vor. Es werden in der Literatur Rezidivraten von bis zu 17,6-49,6 % nach einer definitiven Radiochemotherapie beschrieben [Rampinelli et al. 2018]. Die Patienten, welche in der vorliegenden Untersuchung Rezidive entwickelten, erhielten wie in 3.3.6 beschrieben, initial unterschiedliche Therapien. Ein gehäuftes Auftreten von Lokalrezidiven nach einer bestimmten Therapie lässt sich hierbei nicht feststellen.

Nur 3 der 15 Patienten verstarben bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung an Folgen ihrer Tumorerkrankung. Im 5. Jahr nach Diagnosestellung konnte für 6 Patienten krankheitsfreies Überleben verzeichnet werden kann. Für 4 Patienten lagen keine Daten zu diesem Zeitpunkt mehr vor. In der Literatur werden für Adenokarzinome der Nasennebenhöhlen Raten des 5-Jahres-Gesamtüberlebens von 53-83 % angegeben. Auffallend ist, dass die meisten Rezidive und Todesfälle in der vorliegenden Untersuchung erst ca. ab dem 4. Jahr nach Diagnosestellung auftraten. Für die ersten drei Jahre scheint die Therapie in den meisten Fällen erfolgreich zu sein. Wie bereits erwähnt ergeben sich in dieser Untersuchung aufgrund der Heterogenität der Therapiekonzepte jedoch insgesamt Einschränkungen, da ein direkter Vergleich des Outcomes bei den viele Konzepten mit, für sich gesehen, wenigen Patienten kaum möglich ist.

#### **4.4 SNUC**

SNUC sind selten und wurde in dieser Untersuchung bei 3 Patienten im Zeitraum von 2004-2015 festgestellt. In der Literatur werden Inzidenzen von 0,02/100.000 angegeben, weshalb sich Schwierigkeiten bei der Erhebung von repräsentativen Daten ergeben [Chambers et al. 2015]. Das durchschnittliche Alter der Patienten in dieser Untersuchung lag bei 50 Jahren. In der Literatur wird vermehrt die breite Alterspanne der Patienten mit SNUC angemerkt, welche bei Patienten zwischen dem 8.-84. Lebensjahr diagnostiziert wurden. In dieser Untersuchung konnte eine durchschnittliche Altersspanne von 45-55 Jahren festgestellt werden. Ein Auftreten bei besonders jungen oder alten Patienten wurde nicht festgestellt. Das häufigere Vorkommen bei männlichen Patienten bestätigte sich ebenfalls in dieser Untersuchung [Reiersen et al. 2012, Chambers et al. 2015]. Da bislang keine Risikofaktoren für SNUC bekannt sind, konnten in dieser Untersuchung keine speziellen Faktoren berücksichtigt werden. Jedoch waren beide männlichen Patienten Raucher und bei einem wurde ein schädlicher Alkoholkonsum dokumentiert. Ob dies ätiologische Faktoren darstellen, lässt sich aufgrund der geringen Fallzahl nicht schlussfolgern.

Die Symptome bei Erstdiagnose sind, ähnlich wie bei anderen Karzinomen der Nasennebenhöhlen, unspezifisch. Als charakteristisch wird die kurze Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Erstdiagnose von wenigen Wochen bis Monaten, bedingt durch den schnellen Progress der SNUC, beschrieben [Ejaz et al. 2005]. Bei den

Patienten in dieser Untersuchung wurde Rhinorrhoe, Epistaxis, Schmerzen, Exophthalmus und Diplopie beschrieben. Die Dauer von Symptombeginn bis Konsultation eines Arztes und Diagnosestellung ließ sich retrospektiv in dieser Untersuchung nicht erheben. Aufgrund der unspezifischen Symptome spielen auch hier bildgebende diagnostische Verfahren, genauso wie die histologische Sicherung dieser Tumoren, eine große Rolle. Bei allen Patienten wurde sowohl CT als auch MRT (Schädel oder Gesichtsschädel/NNH) durchgeführt. Gerade bei ausgedehnten Tumoren ist eine genaue Beurteilung der knöchernen umliegenden Strukturen sowie des Weichgewebes von essentieller Bedeutung. Daher müssen zur Planung der bestmöglichen chirurgischen Resektion CT und MRT ergänzend betrachtet werden.

SNUC gelten als aggressiv wachsend, weshalb häufig bereits bei Erstdiagnose mehrere Lokalisationen betroffen sind. Bei allen Patienten war das SNUC in dieser Untersuchung im Sinus maxillaris lokalisiert, bei 2 Patienten zudem im Sinus ethmoidalis, in einem Fall lag eine Ausdehnung bis in die Orbita und Schädelbasis vor sowie bei einem anderen Patienten bis in den Nasopharynx. In der Literatur werden Häufigkeiten von 59,8 % für infiltratives Wachstum in Strukturen außerhalb der Nasennebenhöhlen beschrieben [Reiersen et al. 2012]. Auch SNUC werden demnach, bedingt durch das Wachstum mit unspezifischen Symptomen, häufig erst in einem lokal fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

Aufgrund der geringen Fallzahlen konnte bislang kein einheitliches Therapiekonzept für die optimale Behandlung von SNUC etabliert werden, weshalb die Therapie weiterhin eine Einzelfallentscheidung darstellt. Die optimale Auswahl des multimodalen Therapiekonzepts ist eine Herausforderung. In der vorliegenden Untersuchung wurde bei allen drei Patienten mit einem SNUC der Nasennebenhöhlen ein anderes Therapiekonzept verfolgt. Bedingt durch die verschiedenen Therapieprotokolle und die wenigen Patienten ist ein direkter Vergleich dieser unterschiedlichen Ansätze kaum möglich. So wurde bei einem Patienten eine chirurgische Tumorsanierung inklusive Neck dissection und anschließender Radiochemotherapie durchgeführt. Ein weiterer Patient erhielt eine neoadjuvante Chemotherapie mit anschließender operativer Tumoresektion und adjuvanter Radiatio. Für diese beiden Patienten konnte bis zum 5. Jahr nach Diagnosestellung krankheitsfreies Überleben festgestellt werden. Der dritte Patient erhielt eine chirurgische Tumoresektion mit Neck dissection und wurde anschließend bei Vorliegen eines R1-Status radiochemotherapiert. Dieser Patient wurde

im palliativen Setting in die häusliche Umgebung entlassen und stellte sich für keine weiteren Kontrollen im Uniklinikum Marburg vor. Die Vermutung liegt nahe, dass dieser Patient an seiner Tumorerkrankung verstorben ist. Aufgrund des in diesem Fall bereits bei Diagnosestellung weiter fortgeschrittenen Tumorstadiums mit infiltrativem Wachstum in Richtung Schädelbasis waren hier die Voraussetzungen für eine kurative Therapie bereits deutlich erschwert. Ein direkter Vergleich der verschiedenen Therapien in Bezug auf das Überleben lässt sich somit nicht ziehen.

Der Vorteil einer multimodalen Therapie durch eine Kombination von Chirurgie sowie Radiotherapie und/oder Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Therapie bei SNUC wurde in der Literatur vielfach hervorgehoben [Chambers et al. 2015, Gamez et al. 2017; Mourad et al. 2013]. Auch in den NCCN® Guidelines [Version 2.20] wird für die Therapie von SNUC immer das Einschließen einer Chemotherapie im multimodalen Therapiekonzept empfohlen. Bei rein unimodalen Therapieansätzen wurden vermehrte Lokalrezidive und eine erhöhte Mortalität beobachtet [Reiersen et al. 2012]. Es scheint jedoch primär von Vorteil zu sein, eine adjuvante Therapie an eine primäre chirurgische Sanierung anzuschließen. Ob diese in Form von einer reinen adjuvanten Radiatio oder einer adjuvanten Radiochemotherapie durchgeführt wird, scheint jedoch weniger von Bedeutung zu sein. So wurde in verschiedenen Meta-Analysen beobachtet, dass es keinen statistischen Unterschied gibt, ob eine Therapie aus einer Operation mit anschließender Radiatio, anschließender Radiochemotherapie oder anschließender Chemotherapie besteht. Die Triple-Therapie (Operation und Radiochemotherapie) hatte in diesen Studien also keinen deutlichen Überlebensvorteil im Vergleich zur Doppel-Therapie gezeigt. Lediglich für die alleinige chirurgische Therapie wurde ein signifikant schlechteres Überleben festgestellt. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass auch diese Untersuchungen aufgrund der geringen Fallzahlen nur eine limitierte Aussagekraft haben [Reiersen et al. 2012, Morand et al. 2017]. In einer retrospektiven Untersuchung von Khan et al. wurde darüber hinaus beobachtet, dass bei Patienten mit einem R1-resezierten Tumor das Überleben dieser Patienten trotz adjuvanter Therapie schlecht ist und die chirurgische Therapie für den Patienten keinen zusätzlichen Überlebensvorteil bringt. So überlebte von den R1-resezierten Patienten keiner bis zum 5. Jahr nach Diagnosestellung. Khan et al. empfehlen daher, bei Patienten mit ausgedehnten Tumoren und einer schlechten Aussicht auf eine erfolgreiche R0-Resektion, die Durchführung einer zeitnahen definitiven Radiochemotherapie [Khan et al. 2017]. Vor dem Hinblick der Risiken einer

ausgedehnten chirurgischen Tumoresektion mit bleibender Einschränkung der Lebensqualität für den Patienten ist dieser Ansatz gerechtfertigt. Immer häufiger wird eine neoadjuvante Therapie von SNUC empfohlen. Auch in der vorliegenden Studie wurde bei einem Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie mit einer Kombination aus Cisplatin und 5-Floururacil angewendet. Der gewünschte Effekt ist es, die Tumormasse bereits vor der Operation zu reduzieren und Fernmetastasen vorzubeugen. Darüber hinaus soll durch die erhoffte Reduktion der Tumormasse, insbesondere die in der Nähe von wichtigen Strukturen, welche bei der Strahlentherapie dosislimitierende Faktoren darstellen, wie z.B. Orbita/Chiasma opticum, die Effizienz der Strahlentherapie erhöht werden [Chambers et al. 2015]. Amit et al. [2019] konnten in ihrer retrospektiven Untersuchung feststellen, dass Patienten, welche ein gutes Ansprechen auf die Induktionstherapie (Cisplatin mit Etoposid oder Docetaxel) in den bildgebenden Verlaufskontrollen gezeigt hatten, auch ein besseres krankheitsspezifisches Überleben nach einer definitiven Radiochemotherapie zeigten als nach einer chirurgischen Therapie. Im Vergleich dazu profitierten jedoch Patienten, welche ein schlechtes Ansprechen auf die Induktionstherapie gezeigt hatten, eher von einer chirurgischen Therapie als von einer definitiven Therapie. Das Ansprechen auf die Induktionstherapie kann somit als Entscheidungshilfe bei der Auswahl der weiteren Therapie genutzt werden. Amit et al. empfehlen daher bei Patienten mit einem schlechten Ansprechen auf die Induktionstherapie, wenn aus chirurgischer Sicht möglich, eine anschließende operative Therapie. Bei einem guten Ansprechen auf die Induktionstherapie wird dagegen eine definitive Radiochemotherapie empfohlen [Amit et al. 2019]. Für kleine Tumore im Stadium T1-2 sollte dieser Ansatz jedoch kritisch hinterfragt werden, da durch ein solches Vorgehen möglicherweise das Risiko eingegangen wird, dass ein gut resezierbarer Tumor durch die zeitliche Verzögerung bis zur Operation bei Nicht-Ansprechen auf eine Induktionstherapie soweit wächst, dass eine R0-Resektion nicht mehr möglich ist. Interessanterweise beschrieben Musy et al. in ihrer retrospektiven Fallstudie, dass nach einer neoadjuvanten Therapie bei 7 von 10 Patienten ein residueller Tumor im Rahmen der chirurgischen Sanierung festgestellt wurde [Musy et al 2002]. Diese Feststellung unterstreicht noch einmal den Wert der chirurgischen Therapie von SNUC.

Erstaunlich ist, dass 2 der 3 Patienten in der vorliegenden Untersuchung bis zum 5. Jahr nach Diagnosestellung tumorfrei überlebten. SNUC haben eine schlechte Prognose und werden als aggressiv beschrieben. In der Literatur wird das 5-Jahres-Überleben mit ca.

34,9-63 % angegeben, das mediane Überleben wird mit 22,1 Monaten beschrieben [Chambers et al. 2015, Gray et al. 2015, Mendenhall et al. 2006]. Darüber hinaus wurden in dieser Untersuchung nur bei einem Patienten cervikale Lymphknotenmetastasen festgestellt. Bei diesem Patienten war der Tumor auch insgesamt am weitesten fortgeschritten. Fernmetastasen lagen bei den hier analysierten Patienten mit SNUC nicht vor. Das Vorliegen von Fernmetastasen bei Patienten mit einem SNUC der Nasennebenhöhlen gilt als sehr schlechtes prognostisches Zeichen. So konnten Khan et al. [2017] einen Unterschied in Bezug auf das 5-Jahres Überleben von 45,6 % bei Patienten ohne Fernmetastasen auf 18,6 % bei Patienten mit Fernmetastasen beobachten. Auch für das Vorliegen von cervikalen Lymphknotenmetastasen wurde ein schlechteres Überleben im Vergleich zu Patienten im gleichen Tumorstadium ohne Lymphknotenmetastasen festgestellt [Reiersen et al. 2015]. Ob eine elektive Neck dissection daher sinnvoll ist, wird weiterhin diskutiert. Aufgrund der bekannten Aggressivität der Tumore sollte allerdings bei Durchführung einer Strahlentherapie das cervikale Lymphabflussgebiet in das Bestrahlungsfeld mit einbezogen werden [Morand et al. 2017].



## **Zusammenfassung**

### **Einleitung:**

Karzinome der Nasenhaupt- (NHH) und Nasennebenhöhlen (NNH) sind selten. Sie werden häufig erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert, da sie über längere Zeit symptomlos und ohne Möglichkeit einer Visualisierung in den sinunasalen Räumen wachsen. Auch wenn sich in den vergangenen 30 Jahren große Fortschritte bei den Therapiemöglichkeiten ergeben haben, ist die Prognose weiterhin schlecht. Durch den Mangel an prospektiven, randomisierten Studien mit repräsentativen Fallzahlen gibt es bisher keinen internationalen Konsens im Hinblick auf die optimale Therapie, weshalb retrospektive Analysen wie diese in den Vordergrund rücken.

### **Methoden:**

In dieser retrospektiven Analyse wurden 54 Patienten untersucht, welche von 2004-2015 aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms (PEC), Adenokarzinoms oder sinunasal undifferenzierten Karzinoms (SNUC) der NHH oder NNH in der HNO-Klinik Marburg behandelt wurden. Die Patientendaten wurden unter anderem in Hinblick auf Tumorlokalisation, Therapien, Rezidiv, cervikale Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen und Outcome analysiert.

### **Ergebnisse:**

Es wurden 54 Patienten eingeschlossen (36 PEC, 15 Adenokarzinom, 3 SNUC), davon waren 61 % der Patienten männlich und 39 % weiblich. Der Tumor war bei insgesamt 28 Patienten nur in der NHH, bei 19 Patienten in den NNH und bei 7 Patienten sowohl in NHH als auch in NNH lokalisiert. Die häufigste Tumorlokalisation in den NNH war der Sinus maxillaris. PEC waren häufiger in der NHH, Adenokarzinome und SNUC in den NNH lokalisiert. PEC der NHH wurden hauptsächlich im Stadium T1-2 diagnostiziert, PEC der NNH und Adenokarzinome dagegen im Stadium T3-4. Bei 34 Patienten mit PEC und allen Patienten mit Adenokarzinomen erfolgte primär eine chirurgische Tumoresektion. Eine Neck dissection erfolgte bei 7 Patienten mit einem PEC, sowie jeweils einem Patienten mit einem Adenokarzinom und einem Patienten mit einem SNUC. Eine R0-Resektion wurde bei 19 Patienten mit einem NHH-Tumor und 9 Patienten mit einem NNH-Tumor erreicht. Eine adjuvante Radiatio (RT) wurde bei 12 Patienten mit einem PEC und bei 7 Patienten mit einem Adenokarzinom durchgeführt.

Eine adjuvante Radiochemotherapie (RCT) wurde bei 4 Patienten mit einem PEC und 3 Patienten mit einem Adenokarzinom durchgeführt. Bei zwei Patienten mit einem PEC erfolgte eine definitive RCT. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurden bei 6 Patienten mit einem PEC sowie jeweils bei einem Patienten mit einem Adenokarzinom und einem Patienten mit einem SNUC cervikale Lymphknotenmetastasen festgestellt. Fernmetastasen wurden bei Erstdiagnose bei 3 Patienten mit einem PEC sowie jeweils bei einem Patienten mit einem Adenokarzinom und einem Patienten mit einem SNUC diagnostiziert. Zudem entwickelten 10 Patienten mit einem PEC und 9 Patienten mit einem Adenokarzinom ein Tumorrezidiv. Im weiteren Krankheitsverlauf entwickelten 2 Patienten mit einem PEC und 1 Patient mit einem Adenokarzinom Rezidiv-Lymphknotenmetastasen. Fernmetastasen wurden bei 2 Patienten mit einem PEC und bei zwei Patienten mit einem Adenokarzinom im weiteren Verlauf beobachtet. 5 Jahre nach Erstdiagnose waren 9 der Patienten mit einem PEC und 3 der Patienten mit einem Adenokarzinom verstorben.

### **Diskussion:**

Tumore der NHH wurden häufiger in niedrigeren Tumorstadien (T1-2) festgestellt als Tumore der NNH. Zudem konnten bei NHH-Tumoren häufiger R0-Resektionen als bei NNH-Tumoren erreicht werden. Es konnte kein direkter Zusammenhang zwischen einem fortgeschrittenem Tumorstadium und dem Auftreten von cervikalen Lymphknotenmetastasen festgestellt werden. Fernmetastasen wurden jedoch sowohl bei PEC als auch bei Adenokarzinomen häufiger bei T3-4 Tumorstadien beobachtet. Das Vorliegen von Fern- oder Lymphknotenmetastasen war jedoch auch in dieser Untersuchung mit einer schlechten Prognose assoziiert. Adenokarzinome entwickelten seltener Lymphknotenmetastasen als PEC, jedoch wurden bei den Adenokarzinomen anteilig häufiger Rezidive als bei PEC vermerkt. Lymphknotenmetastasen wurden bei PEC gleich häufig bei NNH- und NHH-Tumoren beobachtet. Patienten, welche ein Rezidiv entwickelten, bekamen häufig auch Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Von den Patienten mit einem PEC wurden die meisten Todesfälle und Rezidive in den ersten 2 Jahren nach Diagnosestellung vermerkt, während bei den Adenokarzinomen die meisten erst nach 2-5 Jahren vermerkt wurden. Aufgrund der heterogenen Therapiekonzepte ist ein direkter Vergleich des Outcomes erschwert. Es sind weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven notwendig um die Therapie und das Outcome von Karzinomen der NHH und NNH weiter zu untersuchen.

## **Summary**

### **Background:**

Sinunasal carcinomas (nasal cavity and paranasal sinus) are rare. They are often only diagnosed in advanced stages, as they grow over a long period of time without symptoms and without the possibility of visualization in the paranasal sinuses. Even though great progress has been made over the last 30 years in terms of therapeutic options, the prognosis is still poor. Due to the lack of prospective, randomised clinical trials with representative cases there is no international consensus regarding the optimal therapy and retrospective analyses are therefore becoming more important.

### **Methods:**

In this retrospective analysis, 54 patients with sinunasal carcinoma (squamous cell carcinoma (SCC), adenocarcinoma, sinunasal undifferentiated carcinoma (SNUC)) who were treated at the ENT Clinic Marburg between 2004-2015 were included. The patient data were analyzed with regard to tumor localization, therapies, recurrence, cervical lymph node metastases, distant metastases, outcome and more.

### **Results:**

54 patients were included (36 SCC, 15 adenocarcinoma, 3 SNUC), of which 61 % were male and 39 % female. The tumor was localized in 28 cases in the nasal cavity, in 19 cases in the paranasal sinuses and in 7 cases in both. The most frequent tumor localization in the paranasal sinuses was the maxillary sinus. SCC were more often found in the nasal cavity, adenocarcinomas and SNUC more frequent in the paranasal sinus. SCC of the nasal cavity were mainly diagnosed in stage T1-2, SCC of the paranasal sinus and adenocarcinomas in stage T3-4. 34 patients with SCC and all adenocarcinomas underwent primary surgical resection of the tumor. Neck dissection was performed in 7 patients with PEC, one patient with adenocarcinoma and one patient with SNUC. An R0 resection was achieved in 19 patients with a tumor of the paranasal sinuses and in 9 patients with a tumor of the nasal cavity. Adjuvant radiotherapy (RT) was performed in 12 patients with SCC and in 7 patients with adenocarcinoma. Adjuvant radiochemotherapy (RCT) was performed in 4 patients with SCC and 3 patients with adenocarcinoma. Two patients with SCC underwent definitive RCT. At initial diagnosis cervical lymph node metastases were detected in 6 patients with a SCC,

one patient with an adenocarcinoma and one patient with a SNUC. Distant metastases were diagnosed at initial diagnosis in 3 patients with a SCC, in one patient with an adenocarcinoma and in one patient with a SNUC. In addition, in 10 patients with SCC and in 9 patients with adenocarcinoma a tumor recurrence was observed. 2 patients with a SCC and 1 patient with an adenocarcinoma developed recurrent lymph node metastases in the further course of the disease. Distant metastases were observed in 2 patients with a SCC and in 2 patients with an adenocarcinoma later on. 9 of all patients with SCC and 3 of all patients with adenocarcinoma had died 5 years after initial diagnosis.

### **Discussion:**

Tumors of the nasal cavity were more often found in earlier tumor stages (T 1-2) than tumors of the paranasal sinuses. Moreover, R0 resections were more frequently achieved in tumors of the nasal cavity than in those of the paranasal sinuses. There was no observation of a direct correlation between advanced tumor stage and the occurrence of cervical lymph node metastases. However, distant metastases were observed more often in T3-4 tumor stages in both SCC and adenocarcinoma. The presence of distant or lymph node metastases was associated with a poor prognosis in this analysis. There were less lymph node metastases in adenocarcinoma than in SCC, but tumor recurrence was proportionately more frequent in adenocarcinoma than in SCC. Regarding SCC, lymph node metastases were found equally frequent in tumors of the nasal cavity and the paranasal sinuses. Patients who developed tumor recurrence often also developed lymph node or distant metastases. Regarding patients with SCC, most events like death and tumor recurrence were observed in the first 2 years after initial diagnosis, while in case of adenocarcinoma, most events were not observed until 2-5 years after diagnosis. Because of the heterogeneous therapeutic concepts, a direct comparison of the outcome is difficult. More studies with larger patient groups are needed to further investigate the optimal therapy of carcinomas of the nasal cavity and paranasal sinuses.

## Literaturverzeichnis

- Abu-Ghanem S, Horowitz G, Abergel A, Yehuda M, Gutfeld O, Carmel NN, Riss DM. Elective neck irradiation versus observation in squamous cell carcinoma of the maxillary sinus with N0 neck: A meta-analysis and review of the literature. *Head Neck* 2015; 37: 1823.
- Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Kish J, Ensley JF, Schuller DE, Forastiere AA. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 92-98.
- Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 11. Aufl., München: Urban & Fischer 2013.
- Allen MW, Schwartz DL, Rana V, Adapala P, Morrison WH, Hanna EY, Weber RS, Garden AS, Ang KK. Long-term radiotherapy outcomes for nasal cavity and septal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 401-06.
- Amit M, Abdelmeguid AS, Watcherporn T, Takahashi H, Tam S, Bell D, Ferratto R, Glisson B, Kupferman, Roberts DB, Su SY, Raza SM, DeMonte F, Hanna EY. Induction Chemotherapy Response as a Guide for Treatment Optimization in Sinonasal Undifferentiated Carcinoma. *J Clin Oncol* 2019; 37: 504-512.
- Anniko M, Bernal-Sprekelsen M, Bonkowsky V, Bradley P, Iurato S. *Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*. Berlin, Heidelberg: Springer 2010.
- Ansa B, Goodman M, Ward K, Kono S, Owonikoko T, Higgins K, Beitler J, Grist W, Wadsworth T, El-Deiry M, Chen A, Khuri F, Shin D, Saba N. Paranasal sinus squamous cell carcinoma incidence and survival based on Surveillance, Epidemiology, and End Results data, 1973 to 2009. *Cancer* 2013; 119: 2602-2610.
- Antognoni P, Turri-Zanoni M, Gottardo S, Molteni M, Volpi L, Facco C, Freguia S, Mordacchini C, AlQahtani A, Bignami M, Capella C, Castelnovo P. Endoscopic resection followed by adjuvant radiotherapy for sinonasal intestinal-type adenocarcinoma: Retrospective analysis of 30 consecutive patients. *Head Neck* 2014; 37: 677-684.

- Arnold A, Ziglinas P, Ochs K, Alter N, Geretschläger A, Lädach K, Zbären P, Caversaccio M. Therapy options and long-term results of sinonasal malignancies. *Oral Oncol* 2012; 48: 1031-1037.
- Baier G, Völter C, Steigerwald I, Müller J, Schwager K. Maligne Nasennebenhöhrentumoren. *HNO* 2005; 53: 957-65.
- Baur X. Arbeitsmedizin. Berlin, Heidelberg: Springer 2013.
- Barnes L, Everson JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organisation Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. IARC Press: Lyon 2005.
- Bimbi G, Saraceno MS, Riccio S, Gatta G, Licitra L, Cantù G. Adenocarcinoma of ethmoid sinus: an occupational disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2004; 24: 199-203.
- Blanchard P, Gunn GB, Lin A, Foote RL, Lee NY, Frank SJ. Proton Therapy for Head and Neck Cancers. *Semin Radiat Oncol* 2018; 28: 53-63.
- Böcker W, Denk H, Heitz PU. Pathologie. München: Urban & Fischer 2004.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Yousoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567-78.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Yousoufian H, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; 11: 21-28.
- Bossi P, Perrone F, Miceli R, Cantù G, Mariani L, Orlandi E, Fallai C, Locati LD, Cortelazzi B, Quattrone P, Potepan P, Licitra L, Pilotti S. Tp53 status as guide for the management of ethmoid sinus intestinal-type adenocarcinoma. *Oral Oncol* 2013; 49: 413-419.
- Bossi P, Saba N, Vermorken J, Strojan P, Pala L, de Bree R, Rodrigo J, Lopez F, Hanna E, Haigentz M, Takes R, Slootweg P, Silver C, Rinaldo A, Ferlito A. The role of systemic therapy in the management of sinonasal cancer: A critical review. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 836-843.

- Bossi P, Farina D, Gatta G, Lombardi D, Nicolai P, Orlandi E. Paranasal sinus cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 98: 45-61.
- Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, Horiot JC, le Maître A, Pajak TF, Poulsen MG, O'Sullivan B, Dobrowsky W, Hliniak A, Skladowski K, Hay JH, Pinto LH, Fallai C, Fu KK, Sylvester R, Pignon JP. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: A meta-analysis. *Lancet* 2006; 368: 843-54.
- Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. *TNM Classification Of Malignant Tumours*. Eighth Edition. Chichester: John Wiley & Sons, Inc; 2017.
- Breuninger H, Eigentler T, Bootz F, Hauschild A, Kortmann RD, Wolff K, Stockfleth E, Szeimies RM, Rempel R, Garbe C, Grabbe S. S2k Kurzleitlinie - Plattenepithelkarzinom der Haut. *JDDG: Journal der deutschen dermatologischen Gesellschaft* 2013: 37-45.
- Budach V, Stromberger C, Poettgen C, Baumann M, Budach W, Grabenbauer G, Marnitz S, Olze H, Wernecke KD, Ghadjar P. Hyper fractionated accelerated radiation therapy (HART) of 70.6 Gy with concurrent 5-FU/Mitomycin C is superior to HART of 77.6 Gy alone in locally advanced head and neck cancer: Long-term results of the ARO 95-06 randomized phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91: 916-24.
- Budach W, Paulsen F, Welz S, Classen J, Scheithauer H, Marini P, Belka C, Bamberg M. Mitomycin C in combination with radiotherapy as a potent inhibitor of tumor cell repopulation in a human squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2002; 86: 470-476.
- Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019; 394: 1915-1928.
- Cantù G, Bimbi G, Miceli R, Mariani L, Colombo S, Riccio S, Squadrelli M, Battisti A, Pompilio M, Rossi M. Lymph node metastases in malignant tumors of the paranasal sinuses: prognostic value and treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134: 170-77.

- Chambers KJ, Lehmann AE, Remenschneider A, Dedmon M, Meier J, Gray ST, Lin DT. Incidence and Survival Patterns of Sinonasal Undifferentiated Carcinoma in the United States. *J Neurol Surg B Skull Base* 2015; 76: 94-100.
- Das S, Kirsch C. Imaging of lumps and bumps in the nose: a review of sinonasal tumours. *Cancer Imaging* 2005; 5: 167-177.
- Donhuijsen K, Kollacker I, Petersen P, Gaßler N, Schulze J, Schroeder HG. Metastatic behaviour of sinonasal adenocarcinomas of the intestinal type (ITAC). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273: 649-654.
- Dulguerov P, Jacobsen M, Allal A, Lehmann W, Calcaterra T. Nasal and paranasal sinus carcinoma: Are we making progress? *Cancer* 2001; 92: 3012-3029.
- Duthoy W, Boterberg T, Claus F, Ost P, Vakaet L, Bral S, Duprez F, van Landuyt M, Vermeersch H, de Neve W. Postoperative intensity-modulated radiotherapy in sinonasal carcinoma. *Cancer* 2005; 104: 71-82.
- Ejaz A, Wenig B. Sinonasal undifferentiated carcinoma: clinical and pathologic features and a discussion on classification, cellular differentiation, and differential diagnosis. *Adv Anat Pathol* 2005; 12: 134-143.
- El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, eds. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
- Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1856-1867.
- Finizio L, Vidali C, Calacione R. What is the current role of radiation therapy in skin carcinomas. *Tumori* 2002; 88: 48-52.
- Focaccetti C, Bruno A, Magnani E, Bartolini D, Principi E, Dallaglio K, Bucci EO, Finzi G, Sessa F, Noonan D, Albini A. Effects of 5-fluorouracil on morphology, cell cycle, proliferation, apoptosis, autophagy and ROS production in endothelial cells and cardiomyocytes. *PLoS ONE* 2015; 10: e0115686.
- Frierson HF, Mills SE, Fechner RE, Taxy JB, Levine PA. Sinonasal undifferentiated carcinoma. An aggressive neoplasm derived from Schneiderian



- epithelium and distinct from olfactory neuroblastoma. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 771-779.
- Gamez ME, Lal D, Halyard MY, Wong WW, Vargas C, Ma D, Ko SJ, Foote RL, Patel SH. Outcomes and patterns of failure for sinonasal undifferentiated carcinoma (SNUC): The Mayo Clinic Experience. *Head Neck* 2017; 39: 1819-1824.
  - Grey ST, Herr MW, Sethi RK, Diercks G, Lee L, Curry W, Chan A, Clark J, Holbrook EH, Rocco J, Sadow PM, Lin DT. Treatment outcomes and prognostic factors, including human papillomavirus, for sinonasal undifferentiated carcinoma: a retrospective review. *Head Neck* 2015; 37: 366-374.
  - Hanna E, DeMonte F, Ibrahim S, Roberts D, Levine N, Kupfermann M. Endoscopic resection of sinonasal cancer with and without craniotomy: oncologic results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135: 1219-1224.
  - Hanna E, Cardenas A, DeMonte F, Roberts D, Kupferman M, Weber R, Rosenthal D, Kies M. Induction Chemotherapy for Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Paranasal Sinuses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 137: 78.
  - Harbo G, Grau C, Bundgaard T, Overgaard M, Elbrønd O, Søgaaard H, Overgaard J. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses: A clinico-pathological study of 277 patients. *Acta Oncol* 1997; 36: 45-50.
  - Hörmann R. Schilddrüsenkrankheiten. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag 2005.
  - Hosemann W, Dammer R, Bloß HG, Fietkau R. Therapie maligner Tumoren im Bereich der Nasennebenhöhlen. *HNO* 2002; 50: 578-95.
  - Hulyalkar R, Rakshit T, Garcia-Zuazaga J. The role of radiation therapy in the management of skin cancers. *Dermatologic Clinics* 2011; 29: 287-96.
  - Jacobs E, Tamayo T, Rathmann W. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2017 - Die Bestandsaufnahme. Kirchheim Mainz: Deutsche Diabetes Hilfe Verlag 2017.
  - Janhsen K, Strube H, Starker A. Hypertonie. Berlin: Robert-Koch-Inst 2008.
  - Katz TS, Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Hinerman RW, Villaret DB. Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Head Neck* 2002; 24: 821-29.

- Khan MN, Konuthula N, Parasher A, Genden EM, Miles BA, Govindaraj S, Illoreta AM. Treatment modalities in sinonasal undifferentiated carcinoma: an analysis from the national cancer database: Treatment and survival of SNUC. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017; 7: 205-210.
- Khoury T, Jang D, Carrau R, Ready N, Barak I, Hachem RA. Role of induction chemotherapy in sinonasal malignancies: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019; 9: 212-219.
- Kiliç S, Samarraï R, Kiliç SS, Mikhael M, Baredes S, Eloy JA. Incidence and survival of sinonasal adenocarcinoma by site and histologic subtype. *Acta Otolaryngologica* 2018; 138: 415-421.
- Klöppel G, Remmele W, Cardesa A, Bubendorf L, Paulus W, Dietel M, Stolte M. *Pathologie: Kopf-Hals-Region, Weichgewebstumoren, Haut*. Berlin: Springer 2009.
- Knecht PP, Ah-See KW, Velden LA, Kerrebijn J. Adenocarcinoma of the ethmoidal sinus complex: surgical debulking and topical fluorouracil may be optimal treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 141-146.
- Kuan EC, Arshi A, Mallen-St Clair J, Tajudeen BA, Abemayor E, St John MA. Significance of Tumor Stage in Sinonasal Undifferentiated Carcinoma Survival: A Population-Based Analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 154: 667-673.
- Licitra L, Locati LD, Cavina R, Garassino I, Mattavelli F, Pizzi N, Quattrone P, Valagussa P, Gianni L, Bonadonna G, Solero CL, Cantu G. Primary chemotherapy followed by anterior craniofacial resection and radiotherapy for paranasal cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 367-372.
- Licitra L, Suardi S, Bossi P, Locati LD, Mariani L, Quattrone P, Lo Vullo S, Oggionni M, Olmi P, Cantù G, Pierotti MA, Pilotti S. Prediction of TP53 Status for Primary Cisplatin, Fluorouracil, and Leucovorin Chemotherapy in Ethmoid Sinus Intestinal-Type Adenocarcinoma. *J Clin Oncology* 2004; 22: 4901-4906.
- Llorente JL, López F, Suárez C, Hermsen MA. Sinonasal carcinoma: clinical, pathological, genetic and therapeutic advances. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 460-472.

- Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Cognetta AB, Mendenhall NP. Radiotherapy for cutaneous squamous and basal cell carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope* 2009; 119: 1994-1999.
- Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Kirwan J, Malyapa RS, Vaysberg M, Werning JW, Mendenhall NP. Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Laryngoscope* 2009; 119: 899-906.
- Mendenhall WM, Mendenhall CM, Riggs CE, Villaret DB, Mendenhall NP. Sinonasal Undifferentiated Carcinoma: *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 27-31.
- Morand GB, Anderegg N, Vital D, Ikenberg K, Huber GF, Soyka MB, Egger M, Holzmann D. Outcome by treatment modality in sinonasal undifferentiated carcinoma (SNUC): A case-series, systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2017; 75: 28-34.
- Mourad WF, Hauerstock D, Shourbaji RA, Hu KS, Culliney B, Li Z, Jacobson A, Tran T, Manolidis S, Schantz S, Urken M, Persky M, Harrison LB. Trimodality management of sinonasal undifferentiated carcinoma and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2013; 36: 584-588.
- Musy PY, Reibel JF, Levine PA. Sinonasal Undifferentiated Carcinoma: The Search for a Better Outcome: *Laryngoscope* 2002; 112: 1450-1455.
- Nicolai P, Schreiber A, Bolzoni Villaret A, Lombardi D, Morassi L, Raffetti E, Donato F, Battaglia P, Turri-Zanoni M, Bignami M, Castelnouvo P. Intestinal type adenocarcinoma of the ethmoid: Outcomes of a treatment regimen based on endoscopic surgery with or without radiotherapy: Ethmoidal intestinal-type adenocarcinoma. *Head Neck*. 2016; 38: E996-E1003.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN®). Clinical practice guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Head and Neck Cancers. Version 2.2020.
- Orvidas LJ, Lewis JE, Weaver AL, Bagniewski SM, Olsen KD. Adenocarcinoma of the nose and paranasal sinuses: a retrospective study of diagnosis, histologic characteristics, and outcomes in 24 patients. *Head Neck* 2005; 27: 370-375.
- Pabst A, Kraus L, Matos E, Piontek D. Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012. *Sucht* 2013; 59, 321-331.

- Patel SH, Wang Z, Wong W, Murad MH, Buckey CR, Mohammed K, Alahdab F, Altayar O, Nabhan M, Schild SE, Foote RL. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1027-1038.
- Petres J, Rompel R. *Operative Dermatologie*. Heidelberg: Springer; 2007.
- Pico de Coaña Y, Choudhury A, Kiessling R. Checkpoint blockade for cancer therapy: revitalizing a suppressed immune system. *Trends Mol Med*. 2015; 21: 482-491.
- Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009; 92: 4-14.
- Rampinelli V, Ferrari M, Nicolai P. Intestinal-type adenocarcinoma of the sinonasal tract: an update. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 26: 115-121.
- Rastogi M, Srivastava M, Chufal KS, Pant MC, Srivastava K, Bhatt MB. Mitomycin and Fluorouracil in combination with concomitant radiotherapy: A potentially curable approach for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 572-79.
- Reiersen DA, Pahilan ME, Devaiah AK. Meta-analysis of treatment outcomes for sinonasal undifferentiated carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 147: 7-14.
- Reiser M, Kuhn FP, Debus J. *Radiologie*. Stuttgart: Thieme 2011.
- Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2015; 24: 379-396.
- Rettinger G, Hosemann W, Hüttenbrink K-B, Werner JA, et al. *HNO-Operationslehre: Mit allen wichtigen Eingriffen*. 5. Auflage. Stuttgart: Thieme 2017.
- Robbins KT, Ferlito A, Silver CE, Takes PR, Strojan P, Snyderman CH, de Bree R, Haigentz M, Langendijk JA, Rinaldo A, Shaha AR, Hanna EY, Werner JA, Suárez C. Contemporary management of sinonasal cancer. *Head Neck* 2011; 33: 1352-1365.
- Salama JK, Seiwert TY, Vokes EE. Chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4118-126.

- Schübel J, Voigt K, Brundel KH, Bergmann A. Sk2 Leitlinie - Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin 2016.
- Schuknecht HF. The surgical management of carcinoma of the paranasal sinuses. Laryngoscope 1951; 61: 874–890.
- Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The Chemoradiation paradigm in head and neck cancer. Nature Clinical Practice Oncology 2007; 4: 156-71.
- Smalley SR, Kimler BF, Evans RG. 5-Fluorouracil modulation of radiosensitivity in cultured human carcinoma cells. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 20: 207-211.
- Snyderman CH, Carrau RL, Kassam AB, Zanation A, Prevedello D, Gardner P, Mintz A. Endoscopic skull base surgery: principles of endonasal oncological surgery. J Surg Oncol 2008; 97: 658-664.
- Strutz J, Arndt O. Praxis Der HNO-Heilkunde, Kopf- Und Halschirurgie: 265 Tabellen. Stuttgart: Thieme 2010.
- Statistisches Bundesamt: Gesundheitswesen - Fragen zur Gesundheit - Rauchgewohnheiten der Bevölkerung - Mikrozensus 2013. Wiesbaden 2014.
- Su SY, Kupferman ME, DeMonte F, Levine NB, Raza SM, Hanna EY. Endoscopic resection of sinonasal cancers. Curr Oncol Rep 2014 16: 369.
- Syme J. Excision of the upper jaw bone. Lancet 1829; 12: 667-668.
- Syn NL, Teng MWL, Mok TSK, Soo RA. De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting. Lancet Oncol. 2017; 18: e731-e741.
- Syrjänen K, Syrjänen S. Detection of human papillomavirus in sinonasal carcinoma: systematic review and meta-analysis. Hum Pathol 2013; 44: 983-991.
- Teudt I, Meyer J, Ritter M, Wollenberg B, Kolb T, Maune S, Kovács G. Perioperative image-adapted brachytherapy for the treatment of paranasal sinus and nasal cavity malignancies. Brachytherapy 2014; 13: 178-186.
- Theissing J, Theissing G, Hoppe F, Rettinger G, Werner J. HNO-Operationslehre Mit Allen Wichtigen Eingriffen. Stuttgart: Thieme 2006.
- Turner JH, Reh DD. Incidence and survival in patients with sinonasal cancer: a historical analysis of population-based data. Head Neck 2012; 34:877-85.

- Tyler MA, Holmes B, Patel ZM. Oncologic management of sinonasal undifferentiated carcinoma: Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2019; 27: 59-66.
- Wannenmacher M, Debus J, Frederik Wenz F. Strahlentherapie. Berlin: Springer 2006.
- Weber A, Schmid KW, Tannapfel A, Wittekind C. Neuerungen der TNM-Klassifikation der Kopf-Hals-Tumoren. Pathologie 2010; 31: 339-43.
- Welkoborsky H J, Wiechens B, Hinni ML, et al. Orbita. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016.
- Xu CC, Dziegielewski PT, McGaw WT, Seikaly H. Sinonasal undifferentiated carcinoma (SNUC): the Alberta experience and literature review. J Otolaryngol Head Neck Surg 2013; 42: 2.
- Youlden DR, Cramb SM, Peters S, Porceddu SV, Møller H, Fritschi L, Baade PD. International comparison of the incidence and mortality of sinonasal cancer. Cancer Epidemiol 2013; 37: 770-779.

## **Verzeichnis der akademischen Lehrer**

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität in Marburg waren die Damen und Herren:

Adamkiewicz, Bacher, Bartsch, Bauer, Baum, Baumann, Becker, Becker, Bender, Berger, Bertoune, Bette, Bien, Bösner, Brehm, Bücking, Cetin, Czubayko, Dannlowski, Daut, Debus, Decher, Del Rey, Depboylu, Dietz, Dodel, Donner-Banzhoff, Eggert, Eickmann, El-Zayat, Eming, Enke, Fenner, Fendrich, Feuser, Frink, Frohme, Fuchs-Winkelmann, Geks, Goedecke, Görg, Görg, Greene, Gress, Haasenritter, Hadji, Halaszovich, Hertl, Hildebrandt, Höffken, Hofmann, Holland, Holst, Hoyer, Huber, Hundt, Jerrentrup, Josephs, Kalder, Kann, Kaufmann, Kill, Kinscherf, Kircher, Klose, Knaake, Knöppel, Koolman, Köhler, König, Krug, Kruse, Kühnert, Kusch, Lill, Lohoff, Lüsebrink, Mahnken, Maier, Maisch, Maisner, Mand, Markus, Maurer, Meyer, Mittag, Moll, Moosdorf, Mueller, Mühlenbein, Mutters, Neubauer, Neumüller, Nimphius, Nimsky, Oertel, Olbert, Oliver, Pagenstecher, Parahuleva, Peterlein, Pfützner, Plant, Preisig-Müller, Quint, Rausch, Renz, Rexin, Ries, Richter, Roeßler, Rolfes, Rosenow, Rothmund, Röhm, Rose, Rost, Ruchholtz, Sahmland, Schäfer, Schäfer, Schäfer, Schieffer, Schmidt, Schnare, Schu, Schütz, Seifert, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sitter, Skrobek, Steinhoff, Strik, Sommer, Steiniger, Tackenberg, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wilhelm, Wollmer, Wulf, Wurster, Wrocklage, Yu, Zemlin, Zwioerek

## **Danksagung**

Besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Wiegand und Frau Dr. Zimmermann für die Bereitstellung des Themas und die geduldige und kompetente Beratung und Hilfe beim Erstellen dieser Arbeit.